

**Figura 1** – Localização e gravidade da fibrose miocárdica (FM) na doença de Chagas. A) sem fibrose; B) FM apical isolada; C) FM multifocal; e D) FM difusa. Pág. 463

## Editorial

O Ano de 2015 na Cardiologia: Arritmias e Terapia com Dispositivos

## Artigo Especial

III Diretrizes SBC para Análise e Emissão de Laudos  
Eletrocardiográficos - Resumo Executivo

## Artigos Originais

Uso de Tirofibana em Laboratório pode Reduzir Ocorrência de não Reperusão Durante Intervenção Coronariana Percutânea Primária. Um Estudo Piloto Randomizado

Função Atrial em Pacientes com Câncer de Mama Após tratamento com Antraciclina

Utilidade do Ecocardiograma Ultraportátil Direcionado na Avaliação Pré-Operatória de Cirurgia Não Cardíaca

O Consumo Agudo de Etanol Induz a Ativação da NAD(P)H Oxidase e Translocação da RhoA em Artérias de Resistência

Adesão ao Tratamento e Controle da Pressão Arterial após Participação no ReHOT

Influência do Polimorfismo Genético da Enzima Conversora de Angiotensina em Dados Ecocardiográficos de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Isquêmica

Frequência Cardíaca Elevada está Associada com Desnervação Cardíaca em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Um Estudo com Cintilografia Miocárdica com 123-Iodo-MIBG

Fibrose Miocárdica Definida por Ressonância Magnética Cardíaca em Doença de Chagas: Correlações Clínicas e Estratificação de Risco

## Artigo de Revisão

Teste Cardiopulmonar de Exercício: Fundamentos, Aplicabilidade e Interpretação

## Ponto de vista

Febre Reumática: Doença Negligenciada e Subdiagnosticada. Novas Perspectivas no Diagnóstico e Prevenção

## Correlação Anatomoclínica

Caso 5/2016 - Homem de 56 Anos Internado com Angina Instável, que Apresentou Nova Dor Precordial e Parada Cardíaca em Atividade Elétrica Sem Pulso

## Relato de Caso

Dissecção Coronária Espontânea na Síndrome Coronariana Aguda: Relato de uma Série de Casos de 17 Pacientes

## Imagem

Arterialização Focal e Neoaterosclerose de Enxerto de Veia Safena. Aprimorando nosso Entendimento de Falhas em Enxertos Tardios

## Carta ao Editor

A Medição da Espessura do Tecido Adiposo Epicárdico por Ecocardiografia Apresenta Desafios



www.cardiol.br

# Publicações científicas em ambiente eletrônico

Disponíveis em aplicativos para Tablets, Smartphones e em PDF no site.



# Conteúdo científico a qualquer hora, em qualquer lugar.

## Sumário - Contents

### Editorial

#### O Ano de 2015 na Cardiologia: Arritmias e Terapia com Dispositivos

*The Year in Cardiology 2015: Arrhythmias and Device Therapy*

Jan Steffel, Pierre Jais, Gerhard Hindricks

.....página 385

### Artigo Especial - Special Article

#### III Diretrizes SBC para Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos - Resumo Executivo

*III SBC Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports - Executive Summary*

Carlos Alberto Pastore, Nelson Samesima, Horacio Gomes Pereira-Filho

.....página 392

### Artigos Originais - Original Articles

#### Angioplastia com e sem stent

#### Uso de Tirofiban em Laboratório pode Reduzir Ocorrência de não Reperusão Durante Intervenção Coronariana Percutânea Primária. Um Estudo Piloto Randomizado

*In-Lab Upfront Use of Tirofiban May Reduce the Occurrence of No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention. A Pilot Randomized Study*

Igor Matos Lago, Gustavo Caires Novaes, André Vannucchi Badran, Rafael Brolio Pavão, Ricardo Barbosa, Geraldo Luiz de Figueiredo, Moisés de Oliveira Lima Filho, Jorge Luiz Haddad, André Schmidt, José Antônio Marin Neto

.....página 403

#### Cirurgia Cardíaca - Adultos

#### Função Atrial em Pacientes com Câncer de Mama Após tratamento com Antraciclina

*Atrial Function in Patients with Breast Cancer After Treatment with Anthracyclines*

Yalin Tolga Yaylali, Ahmet Saricopur, Mustafa Yurtdas, Hande Senol, Gamze Gokoz-Dogu

.....página 411

#### Ecocardiografia - Adultos

#### Utilidade do Ecocardiograma Ultraportátil Direcionado na Avaliação Pré-Operatória de Cirurgia Não Cardíaca

*Utility of Ultraportable Echocardiography in the Preoperative Evaluation of Noncardiac Surgery*

Jean Allan Costa, Maria Lucia Pereira Almeida, Tereza Cristina Duque Estrada, Guilherme Lobosco Werneck, Alexandre Marins Rocha, Maria Luiza Garcia Rosa, Mario Luiz Ribeiro, Claudio Tinoco Mesquita

.....página 420

## Farmacologia / Toxicologia

### **O Consumo Agudo de Etanol Induz a Ativação da NAD(P)H Oxidase e Translocação da RhoA em Artérias de Resistência**

*Acute Ethanol Intake Induces NAD(P)H Oxidase Activation and RhoA Translocation in Resistance Arteries*

Janaina A. Simplicio, Ulisses Vilela Hipólito, Gabriel Tavares do Vale, Glaucia Elena Callera, Camila André Pereira, Rhian M Touyz, Rita de Cássia Tostes, Carlos R. Tirapelli

..... página 427

## Hipertensão Arterial

### **Adesão ao Tratamento e Controle da Pressão Arterial após Participação no ReHOT**

*Blood Pressure Treatment Adherence and Control after Participation in the ReHOT*

Nathália Silva de Jesus, Armando da Rocha Nogueira, Cacilda Oliveira Pachu, Ronir Raggio Luiz, Glaucia Maria Moraes de Oliveira

..... página 437

## Insuficiência Cardíaca

### **Influência do Polimorfismo Genético da Enzima Conversora de Angiotensina em Dados Ecocardiográficos de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Isquêmica**

*Influence of Angiotensin-Converting-Enzyme Gene Polymorphism on Echocardiographic Data of Patients with Ischemic Heart Failure*

Gustavo Salgado Duque, Dayse Aparecida da Silva, Felipe Neves de Albuquerque, Roberta Siuffo Schneider, Alinne Gimenez, Roberto Pozzan, Ricardo Mourilhe Rocha, Denilson Campos de Albuquerque

..... página 446

### **Frequência Cardíaca Elevada está Associada com Desnervação Cardíaca em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Um Estudo com Cintilografia Miocárdica com 123-Iodo-MIBG**

*Elevated Heart Rate is Associated with Cardiac Denervation in Patients with Heart Failure: A 123-Iodine-MIBG Myocardial Scintigraphy Study*

Aline Sterque Villacorta, Humberto Villacorta Junior, Jenne Serrão de Souza, José Antônio Caldas Teixeira, Maria Clara S. S. Muradas, Christiane Rodrigues Alves, Bernardo Campanário Precht, Pilar Porto, Letícia Ubaldo, Cláudio Tinoco Mesquita, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega

..... página 455

## Ressonância Magnética Cardiovascular

### **Fibrose Miocárdica Definida por Ressonância Magnética Cardíaca em Doença de Chagas: Correlações Clínicas e Estratificação de Risco**

*Cardiac Magnetic Resonance-Verified Myocardial Fibrosis in Chagas Disease: Clinical Correlates and Risk Stratification*

Marly Uellendahl, Maria Eduarda Menezes de Siqueira, Eveline Barros Calado, Roberto Kalil-Filho, Dário Sobral, Clébia Ribeiro, Wilson Oliveira, Sílvia Martins, Jagat Narula, Carlos Eduardo Rochitte

..... página 460

## Artigo de Revisão - Review Article

### **Teste Cardiopulmonar de Exercício: Fundamentos, Aplicabilidade e Interpretação**

*Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation*

Artur Haddad Herdy, Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Ricardo Stein, Claudio Gil Soares de Araújo, Mauricio Milani, Romeu Sérgio Meneghelo, Almir Sérgio Ferraz, Carlos Alberto Cordeiro Hossri, Antonio Eduardo Monteiro de Almeida, Miguel Morita Fernandes-Silva, Salvador Manoel Serra

..... página 467

## Ponto de vista - Viewpoint

### **Febre Reumática: Doença Negligenciada e Subdiagnosticada. Novas Perspectivas no Diagnóstico e Prevenção**

*Rheumatic Fever: a neglected and underdiagnosed disease. New perspective on diagnosis and prevention*

Carlos Eduardo de Barros Branco, Roney Orismar Sampaio, Mario Maia Bracco, Samira Saady Morhy, Marcelo Luiz Campos Vieira, Luiza Guilherme, Luiz Vicente Rizzo, Flavio Tarasoutch

.....página 482

## Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Session

### **Caso 5/2016 - Homem de 56 Anos Internado com Angina Instável, que Apresentou Nova Dor Precordial e Parada Cardíaca em Atividade Elétrica Sem Pulso**

*Case 5/2016 - A 56-Year-old Man Hospitalized for Unstable Angina, who Presented with Newly Onset Chest Pain and Cardiac Arrest with Pulseless Electrical Activity*

Desiderio Favarato e Paulo Sampaio Gutierrez

.....página 485

## Relato de Caso - Case Report

### **Dissecção Coronária Espontânea na Síndrome Coronariana Aguda: Relato de uma Série de Casos de 17 Pacientes**

*Spontaneous Coronary Artery Dissection in Acute Coronary Syndrome: Report of a Series of Cases with 17 Patients*

Ana Rita Godinho, Mariana Vasconcelos, Vitor Araújo, Maria Júlia Maciel

.....página 491

## Imagem - Image

### **Arterialização Focal e Neoaterosclerose de Enxerto de Veia Safena. Aprimorando nosso Entendimento de Falhas em Enxertos Tardios**

*Focal Arterialization and Neoatherosclerosis of a Saphenous Vein Graft. Improving our Understanding of Late Graft Failures*

Rene Hameau D. , Nicolas Veas P. , Manuel Mendez L., Gonzalo Martinez R.

.....página 495

## Carta ao Editor - Letter to the Editor

### **A Medição da Espessura do Tecido Adiposo Epicárdico por Ecocardiografia Apresenta Desafios**

*Measurement of Epicardial Fat Thickness by Echocardiography Presents Challenges*

Mustafa Gulgun e Fatih Alparslan Genç

.....página 497

## Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

## Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

## Editores Associados

### Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

### Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Évora

### Cardiologia

#### Intervencionista

Pedro A. Lemos

### Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

### Arritmias/Marcapasso

Maurício Scanavacca

### Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

### Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

### Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

### Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

### Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

### Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

## Conselho Editorial

### Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)

Alfredo José Mansur (SP)

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)

Amanda G. M. R. Sousa (SP)

Ana Clara Tude Rodrigues (SP)

André Labrunie (PR)

Andrei Sposito (SP)

Angelo A. V. de Paola (SP)

Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)

Antonio Carlos C. Carvalho (SP)

Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)

Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)

Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)

Antonio de Padua Mansur (SP)

Ari Timerman (SP)

Armênio Costa Guimarães (BA)

Ayrton Pires Brandão (RJ)

Beatriz Matsubara (SP)

Brivaldo Markman Filho (PE)

Bruno Caramelli (SP)

Carisi A. Polanczyk (RS)

Carlos Eduardo Rochitte (SP)

Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)

Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)

Celso Amodeo (SP)

Charles Mady (SP)

Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)

Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)

Cleonice Carvalho C. Mota (MG)

Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)

Dalton Bertolim Prêcoma (PR)

Dário C. Sobral Filho (PE)

Décio Mion Junior (SP)

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)

Djair Brindeiro Filho (PE)

Domingo M. Braille (SP)

Edmar Atik (SP)

Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)

Enio Buffolo (SP)

Eulógio E. Martinez Filho (SP)

Evandro Tinoco Mesquita (RJ)

Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)

Fábio Vilas-Boas (BA)

Fernando Bacal (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Gláucia Maria M. de Oliveira (RJ)

Hans Fernando R. Dohmann (RJ)

Humberto Villacorta Junior (RJ)

Ínes Lessa (BA)

Iran Castro (RS)

Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)

João Pimenta (SP)

Jorge Ilha Guimarães (RS)

José Antonio Franchini Ramires (SP)

José Augusto Soares Barreto Filho (SE)

José Carlos Nicolau (SP)

José Lázaro de Andrade (SP)

José Pérciles Esteves (BA)

Leonardo A. M. Zornoff (SP)

Leopoldo Soares Piegas (SP)

Lucia Campos Pellanda (RS)

Luís Eduardo Rohde (RS)

Luís Cláudio Lemos Correia (BA)

Luiz A. Machado César (SP)

Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)

Marcia Melo Barbosa (MG)

Marcus Vinícius Bolívar Malachias (MG)

Maria da Consolação V. Moreira (MG)

Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)

Maurício I. Scanavacca (SP)

Max Grinberg (SP)

Michel Batlouni (SP)

Murilo Foppa (RS)

Nadine O. Clausell (RS)

Orlando Campos Filho (SP)

Otávio Rizzi Coelho (SP)

Otoni Moreira Gomes (MG)

Paulo Andrade Lotufo (SP)

Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)

Paulo J. F. Tucci (SP)

Paulo R. A. Caramori (RS)

Paulo Roberto B. Évora (SP)

Paulo Roberto S. Brofman (PR)

Pedro A. Lemos (SP)

Protásio Lemos da Luz (SP)

Reinaldo B. Bestetti (SP)

Renato A. K. Kalil (RS)

Ricardo Stein (RS)

Salvador Rassi (GO)

Sandra da Silva Mattos (PE)

Sandra Fuchs (RS)

Sergio Timerman (SP)

Silvío Henrique Barberato (PR)

Tales de Carvalho (SC)

Vera D. Aiello (SP)

Walter José Gomes (SP)

Weimar K. S. B. de Souza (GO)

William Azem Chalela (SP)

Wilson Mathias Junior (SP)

### Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)

Alan Maisel (Estados Unidos)

Aldo P. Maggioni (Itália)

Cândida Fonseca (Portugal)

Fausto Pinto (Portugal)

Hugo Grancelli (Argentina)

James de Lemos (Estados Unidos)

João A. Lima (Estados Unidos)

John G. F. Cleland (Inglaterra)

Maria Pilar Tornos (Espanha)

Pedro Brugada (Bélgica)

Peter A. McCullough (Estados Unidos)

Peter Libby (Estados Unidos)

Piero Anversa (Itália)

## Sociedade Brasileira de Cardiologia

### Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

### Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gauri

### Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

### Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

### Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

### Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

### Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

### Diretor de Comunicação

Celso Amodeo

### Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimerman

### Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

### Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

### Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

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

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

### Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

### Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

### Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

### Coordenadorias Adjuntas

#### Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

#### Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

#### Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

#### Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

#### Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

#### Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

#### Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

#### Conselho de Planejamento Estratégico

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

#### Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

#### Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

**SBC/AL** – Pedro Ferreira de Albuquerque

**SBC/AM** – Marcelo Mouco Fernandes

**SBC/BA** – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

**SBC/CE** – Sandro Salgueiro Rodrigues

**SBC/CO** – Danilo Oliveira de Arruda

**SBC/DF** – José Roberto de Mello Barreto Filho

**SBC/ES** – Bruno Moulin Machado

**SBC/GO** – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

**SBC/MA** – Márcio Mesquita Barbosa

**SBC/MG** – José Carlos da Costa Zanon

**SBC/MS** – Delcio Gonçalves da Silva Junior

**SBC/MT** – Max Wagner de Lima

**SBC/NNE** – Claudine Maria Alves Feio

**SBC/PA** – Sônia Conde Cristino

**SBC/PE** – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

**SBC/PB** – Miguel Pereira Ribeiro

**SBC/PI** – Wildson de Castro Gonçalves Filho

**SBC/PR** – Gerson Luiz Bredt Júnior

**SBC/RJ (SOCERJ)** – Ricardo Mourilhe Rocha

**SBC/RN** – Maria de Fátima Azevedo

**SBC/RO (SOCERON)** – João Roberto Gemelli

**SBC/RS (SOCERGS)** – Gustavo Glotz de Lima

**SBC/SC** – Maria Emília Lueneberg

**SBC/SE** – Sergio Costa Tavares Filho

**SBC/SP (SOCESP)** – Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

**SBC/TO** – Andrés Gustavo Sánchez

## Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

**SBC/DA** – André Arpad Faludi

**SBC/DCC** – José Carlos Nicolau

**SBC/DCC/CP** – Maria Angélica Binotto

**SBC/DCM** – Elizabeth Regina Giunco Alexandre

**SBC/DECAGE** – José Maria Peixoto

**SBC/DEIC** – Luis Eduardo Paim Rohde

**SBC/DERC** – Salvador Manoel Serra

**SBC/DFCVR** – João Jackson Duarte

**SBC/DHA** – Eduardo Costa Duarte Barbosa

**SBC/DIC** – Samira Saady Morhy

**SBCCV** – Fabio Biscegli Jatene

**SBHCI** – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

**SOBRAC** – Denise Tessariol Hachul

**GAPO** – Bruno Caramelli

**GECC** – Mauricio Wajngarten

**GECESP** – Daniel Jogaib Daher

**GECETI** – Gilson Soares Feitosa Filho

**GECHOSP** – Evandro Tinoco Mesquita

**GEICIP** – Gisela Martina Bohns Meyer

**GEEN** – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

**GECO** – Roberto Kalil Filho

**GEECABE** – José Antônio Marin Neto

**GEECG** – Nelson Samesima

**GEICPED** – Estela Azeka

**GEMCA** – Álvaro Avezum Junior

**GEMIC** – Felix Jose Alvarez Ramires

**GERCPM** – Tales de Carvalho

**GERTC** – Marcello Zapparoli

**GETAC** – João David de Souza Neto

**GEVAL** – Luiz Francisco Cardoso

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 107, Nº 5, Novembro 2016

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM), SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



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

Tel.: (21) 3478-2700

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

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

#### Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

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

#### Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

#### Produção Gráfica e Diagramação

SBC – Tecnologia da Informação e  
Comunicação

Núcleo Interno de Design

#### Impressão

Farol Editora

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)"

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: [www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br).



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência e Tecnologia



## O Ano de 2015 na Cardiologia: Arritmias e Terapia com Dispositivos

*The Year in Cardiology 2015: Arrhythmias and Device Therapy*

Jan Steffel,<sup>1</sup> Pierre Jais,<sup>2</sup> Gerhard Hindricks<sup>3</sup>

Cardiac Arrhythmia Unit - Department of Cardiology - University Hospital Zurich,<sup>1</sup> Zürich, Switzerland; Hôpital Haut-l'évêque - Departments of Cardiology and Radiology - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux & LIRYC Institute - Institut Hospitalo-Universitaire (IHU),<sup>2</sup> Bordeaux, France; Department of Electrophysiology - University of Leipzig - Heart Center,<sup>3</sup> Leipzig, Germany  
Originalmente publicado por Oxford University Press em nome da Sociedade Europeia de Cardiologia no *European Heart Journal* [Steffel J, Jais P, Hindricks G. The year in cardiology 2015: arrhythmias and device therapy. *Eur Heart J*. 2016 Feb 14;37(7):587-93]

### Prefácio

O ano de 2015 foi mais uma vez preenchido com novos desenvolvimentos interessantes e importantes no campo da eletrofisiologia invasiva e dispositivos cardíacos implantáveis. Estes incluem inovação técnica, novos conhecimentos moleculares e celulares, e apresentação de grandes ensaios clínicos randomizados, bem como registos importantes “do mundo real”. Além disso, várias novas diretrizes vieram à tona em 2015, incluindo aquelas para o tratamento de arritmias ventriculares e prevenção de morte súbita cardíaca. É virtualmente impossível incluir todos os novos desenvolvimentos que mereceriam discussão neste tipo de visão global; como resultado, os autores tiveram que fazer uma seleção, concentrando-se em vários acontecimentos importantes com implicações diretas na prática clínica diária.

### Arritmias cardíacas e ablação por cateter

#### Fibrilação atrial

A ablação por cateter de fibrilação atrial (FA) permaneceu o foco de estudos e ensaios clínicos de larga escala. O uso de tecnologias de ablação por cateter com sensor de força parece melhorar a indução de lesões atriais duráveis e tem demonstrado reduzir significativamente taxa de recorrência de FA pós-ablação por cateter em uma meta-análise feita principalmente de estudos não randomizados.<sup>1</sup> Essa tecnologia será o padrão para ablação por cateter de FA no futuro. Uma palavra de cautela: há evidências crescentes de que uma ablação mais extensa nos átrios isoladamente não melhora o desfecho no ritmo após ablação por cateter de FA. O estudo Minimax comparou duas estratégias de ablação para o isolamento da veia pulmonar (IVP) em 234 pacientes submetidos à ablação por cateter de fibrilação atrial paroxística: IPV antral circunferencial isolada (‘mínima’) vs. IVP com a ablação da crista intravenosa para alcançar IVP individual

### Palavras-chave

Arritmias; Fibrilação Atrial / diagnóstico; Ablação por Cateter / tendências; Ablação por Cateter / métodos; Desfibriladores Implantáveis / tendências.

#### Correspondência: Gerhard Hindricks •

Department of Electrophysiology, University of Leipzig—Heart Center3, Leipzig 04289, Germany  
Email: gerhard.hindricks@medizin.uni-leipzig.de; hindg@medizin.uni-leipzig.de

(‘máximo’). Após um seguimento médio de  $17 \pm 8$  meses, a condição livre de FA após a ablação limitada ‘mínima’ não foi pior em comparação com a ablação ‘máxima’ mais extensa (70 vs. 62%;  $p = 0,25$ ).<sup>2</sup> Dados anteriores indicaram que a detecção guiada por teste de adenosina de recondução de veia pulmonar dormente e subsequente re-isolamento das veias podem ser aplicados com sucesso para melhorar o resultado da ablação por cateter da FA.<sup>3</sup> Entretanto, um estudo randomizado muito maior publicado no *European Heart Journal* questionou a utilidade dos testes de adenosina: no estudo japonês UNDER anti-tachycardia pacing (ATP), 2.113 pacientes foram randomizados para teste de adenosina ou controle e nenhuma diferença foi demonstrada na taxa de recorrência da FA em 1 ano.<sup>4</sup> As razões para os resultados contraditórios relatados por esses dois estudos randomizados multicêntricos não são claras no presente momento e merecem uma investigação mais profunda. Foi demonstrado que o tratamento com drogas antiarrítmicas após ablação por cateter reduz a recorrência de AF 90 dias após a ablação por cateter no estudo EAST AF; no entanto, após 1 ano, não houve diferença na recorrência de arritmia entre os grupos de tratamento e de controle.<sup>5</sup> Esses resultados estão em conformidade com os dados do estudo AmioCat.<sup>6</sup> No estudo AmioCat, os pacientes foram randomizados para amiodarona ou placebo durante 8 semanas após ablação de FA por cateter. Enquanto o tratamento com amiodarona reduziu hospitalizações e cardioversões no período de supressão de três meses pós-ablação, não houve diferença na taxa de recorrência de FA no seguimento de seis meses (39 vs. 48%,  $p = 0,18$ ). Deste modo, fármacos antiarrítmicos podem prevenir recorrências iniciais de FA após a ablação, mas podem não promover um melhor remodelamento atrial, resultando em uma taxa de ritmo sinusal mais alta durante o seguimento. Os dados de seguimento de cinco anos do estudo MANTRA-PAF foram relatados durante o Congresso da ESC em Londres: o estudo MANTRA-PAF avaliou os efeitos comparativos de ablação por cateter com radiofrequência de primeira linha da FA com terapia medicamentosa antiarrítmica. Aos dois anos de seguimento, não houve diferença na carga acumulada da FA entre os grupos submetidos à ablação e aquele utilizando drogas antiarrítmicas, enquanto a carga da FA foi significativamente menor no grupo de ablação (percentil 90, 9 vs. 18%;  $p = 0,007$ ).<sup>7</sup> Entretanto, no seguimento de cinco anos, houve uma taxa significativamente maior de pacientes livres de FA no grupo submetido à ablação, quando comparado com o grupo de tratamento com medicamentos antiarrítmicos (86 vs. 71%;  $p = 0,001$ ). Além disso, a carga da

FA foi menor no grupo submetido à ablação em comparação com o grupo de tratamento com medicamentos ( $p = 0,003$ ). Curiosamente, os efeitos sobre a qualidade de vida foram semelhantes em ambos os grupos. Esses dados indicam que o benefício no ritmo resultante da ablação por cateter pode aumentar ao longo do tempo; entretanto, é importante compreender que o estudo MANTRA-PAF foi pequeno demais para avaliar qualquer efeito da ablação ou fármacos antiarrítmicos em parâmetros rígidos de desfecho, tais como acidente vascular cerebral e/ou mortalidade. Essas questões permanecerão em aberto até que os dados dos estudos EAST (desfecho: composto de morte, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca) e CABANA (desfecho: composto de morte, hemorragia grave, acidente vascular cerebral incapacitante e ataque cardíaco) estejam disponíveis.<sup>8,9</sup> Uma estratégia de ablação persistente da FA nunca amadureceu o suficiente para que surgisse um consenso, nem no passado, nem em 2015. A ablação de rotores utilizando mapeamento de fase de contato tem sido questionada,<sup>10</sup> e a ablação por eletrograma atrial fracionado complexo (EAFC) não é específica o suficiente para ser convincente, como foi demonstrado em uma grande meta-análise.<sup>11</sup> Em contraste, a modificação no estilo de vida, como a perda de peso, é extremamente eficaz na redução da carga de FA (10% de perda resulta em uma redução de seis vezes na carga da FA) e na indução de remodelamento reverso no tamanho do átrio esquerdo e espessura do septo ventricular esquerdo.<sup>12</sup>

### Prevenção do acidente vascular-cerebral (AVC)

Devido aos resultados de ensaios clínicos em larga escala, os novos anticoagulantes orais (NACOs) antagonistas da não-vitamina K são o tratamento preferido para a prevenção de AVC na FA não-valvular, como demonstrado nas diretrizes atuais da ESC.<sup>13</sup> Como o quarto NACO, edoxaban foi aprovado em 2015 em muitos países, incluindo os EUA, Suíça, e Europa, com base nos resultados do estudo ENGAGE AF-TIMI 48.<sup>14</sup> Durante o ano de 2015, várias análises de subgrupos dos grandes ensaios com NACOs apareceram, incluindo tratamento de hemorragia e desfecho com apixaban,<sup>15</sup> o tratamento com rivaroxabana em ablação por cateter para FA (VENTURE-AF),<sup>16</sup> e o resultado da comedicação com amiodarona em pacientes que receberam edoxaban,<sup>17</sup> para citar apenas alguns. Virtualmente, todos os subgrupos dos grandes ensaios com NACOs indicam um benefício consistente e segurança desses medicamentos, em comparação com a warfarina, enfatizando ainda mais a sua superioridade em geral. Isso é apoiado por importantes dados da prática clínica (incluindo os de um registro prospectivo com rivaroxaban, XANTUS),<sup>18</sup> indicando eficácia e segurança, o que está de acordo com o observado nos ensaios clínicos randomizados.

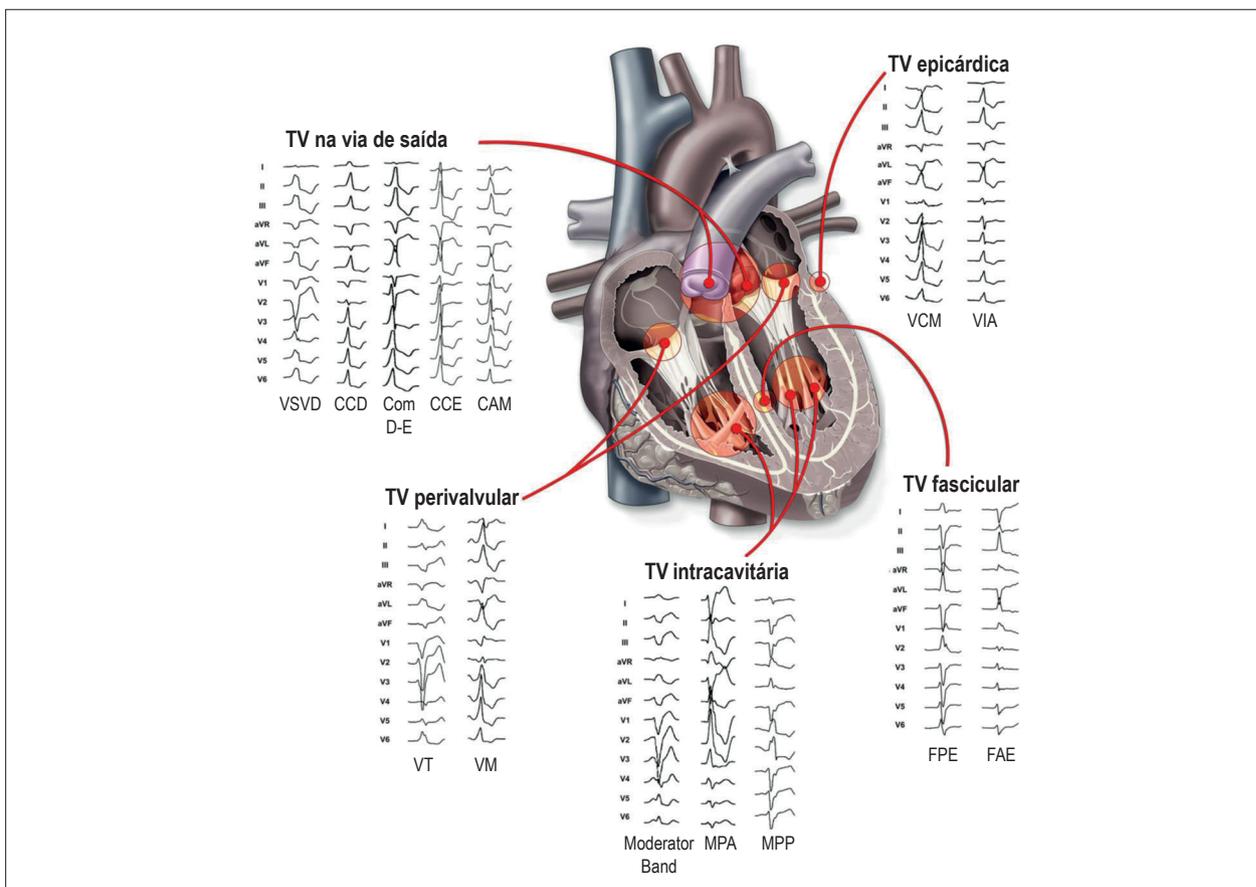
Indiscutivelmente, a novidade mais empolgante no campo dos NACOs vem do desenvolvimento de agentes de reversão específicos ('antídotos'). Em um estudo de Fase 1 em homens saudáveis, o anticorpo monoclonal idarucizumab (específico para dabigatran) foi bem tolerado, sem preocupações de segurança inesperadas ou clinicamente relevantes, e foi associado com reversão

de anticoagulação induzida por dabigatran imediata, completa e sustentada.<sup>19</sup> Além disso, em um estudo de Fase 3, foi demonstrado que o idarucizumab reverteu o efeito anticoagulante do dabigatran de forma eficaz e imediata em pacientes com hemorragias graves ou que necessitavam de um procedimento de urgência.<sup>20</sup> Como resultado, o *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou o medicamento em outubro de 2015; o Comitê de Medicamentos para Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos também emitiu recentemente um parecer positivo, e sua aprovação está prevista para o final deste ano ou início de 2016. É importante ressaltar que o idarucizumab é ineficaz contra inibidores de Xa; em vez disso, diferentes antídotos com ação direta estão sendo desenvolvidos, incluindo andexanet alfa e PER977. Os primeiros resultados também são positivos com esses agentes, e ensaios clínicos em larga escala são antecipados no ano de 2016. Embora esses medicamentos claramente representem uma importante adição ao nosso portfólio, muitos aspectos do uso prático ainda precisam ser definidos, incluindo o tipo de pacientes e as condições que exigem reversão e o tempo de reinstituição da anticoagulação. Essas e outras questões são descritas de maneira elegante na versão atualizada de 2015 do guia prático da European Heart Rhythm Association,<sup>21</sup> após o grande sucesso de sua primeira versão publicada em 2013.<sup>22</sup>

A ablação por cateter da FA terá um impacto sobre o risco de AVC? Dados novos de um grande registro dinamarquês sugerem um risco muito baixo de acidente vascular cerebral em pacientes após ablação por cateter.<sup>23</sup> No entanto, esses dados necessitam de validação em um estudo prospectivo randomizado antes que a prática clínica de anticoagulação oral após ablação por cateter possa ser modificada.<sup>24</sup>

### Arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca

Ablação por cateter de taquicardia ventricular (TV) é um dos campos de crescimento mais rápido na eletrofisiologia intervencionista;<sup>25</sup> a importância de fazer o diagnóstico e a triagem corretos da TVs, particularmente aquelas passíveis de ablação por cateter (Figura 1), é um desafio usual para os cardiologistas. Vários estudos importantes relatados nos últimos 12 meses documentaram a importância e aumento da utilização de ablação da TV. Apesar de várias melhorias técnicas e tecnológicas extraordinárias e inovações tais como o uso de integração de imagens,<sup>26</sup> novos eletrodos de ablação,<sup>27,28</sup> tecnologias de sensores de força<sup>29</sup> ou mapeamento de ultra-alta densidade,<sup>30</sup> a taxa relativamente alta de recorrência de qualquer TV após ablação por cateter em pacientes com TV e doença cardíaca estrutural continuam a ser um desafio-chave. Como demonstrado por dados recentes de um estudo multicêntrico, a não-indutibilidade de qualquer TV ao final da ablação é provavelmente o melhor desfecho para o processo e deveria encarado como o alvo.<sup>31</sup> Além disso, a não-indutibilidade, quando apoiada pela eliminação de potenciais anormais, pode ter também um impacto na sobrevivência.<sup>32,33</sup> O mais fascinante é o relato de "ablação" bem sucedida da síndrome de Brugada. A ideia de tratar pacientes com Brugada em risco de morte súbita cardíaca através de um procedimento de ablação intervencionista é ainda mais justificada por um relatório recente de Brugada et al.<sup>34</sup> Em sua série, 13 pacientes



**Figura 1** – Morfologia do eletrocardiograma de doze derivações de diferentes locais de origem em taquicardia ventricular idiopática. VSVD: via de saída do ventrículo direito; CCD: cúspide coronária direita; com D-E: comissura entre as cúspides coronarianas direita e esquerda; CCE: cúspide coronariana esquerda; CAM: continuidade aortomitral; VT: anel da válvula tricúspide; VM: anel da válvula mitral; MPA: músculo papilar anterior; MPP: músculo papilar posterior; FPE: fascículo posterior esquerdo; FAE: fascículo anterior esquerdo; VCM: veia cardíaca maior; VIA: veia interventricular anterior. Reproduzido de Tanawuttiwat et al.<sup>25</sup> reimpresso com permissão de Tanawuttiwat et al.<sup>25</sup> Essa figura foi reimpressa com permissão da Oxford University Press, em nome da Sociedade Europeia de Cardiologia.

foram submetidos a mapeamento epicárdico e eletrogramas anormais do ventrículo direito foram identificados em todos eles. A ablação por cateter normalizou o ECG e aboliu as alterações eletrocardiográficas típicas pré-existentes induzidas por flecainide. Entretanto, apesar de todo o entusiasmo, não está claro se esses efeitos da ablação têm um impacto ou não sobre a TV espontânea / fibrilação ventricular (FV) e/ou risco de morte súbita cardíaca. As novas Diretrizes da ESC para o tratamento de arritmias ventriculares e prevenção da morte súbita cardíaca foram apresentadas durante o congresso da ESC em Londres.<sup>35</sup> Essas diretrizes fornecem um resumo estado da arte atualizado do conhecimento atual e as melhores práticas de tratamento neste campo.

### Dispositivos cardíacos eletrônicos

#### Marcapassos sem eletrodos

Uma das principais tendências em dispositivos cardíacos no ano de 2015 foi o movimento contínuo em direção ao abandono de eletrodos intravasculares. Depois de um início inicialmente

tediioso, marcapassos de câmara única sem eletrodos finalmente chegaram à prática clínica diária. Os resultados iniciais de 140 pacientes que receberam o sistema de marcapasso sem eletrodos Medtronic MICRA demonstraram um perfil de eficácia e segurança favorável.<sup>36</sup> Durante um seguimento médio de  $1,9 \pm 1,8$  meses (isto é, abrangendo principalmente os períodos perioperatório e pós-operatório imediato), nenhum evento adverso grave imprevisível relacionado ao dispositivo foi observado, incluindo deslocamento do dispositivo e apenas um derrame pericárdico sem tamponamento (resultando em hospitalização prolongada). Digno de nota, o último caso ocorreu em um paciente no qual o dispositivo necessitava ser reposicionado repetidamente (18x). Na maioria dos pacientes (81%), no entanto, o dispositivo estava adequadamente posicionado com nenhum ou apenas um reposicionamento. Durante o seguimento, os valores elétricos, incluindo limiares de estimulação, impedância, e detecção permaneceram estáveis e favoráveis, resultando em uma longevidade de bateria prevista de 12,6 anos (intervalo de 8,6-14,4 anos).<sup>36</sup> Como resultado dessas descobertas, o sistema MICRA recebeu a marca “CE” (Conformidade Europeia) no verão de 2015, seguida por

cuidadosa distribuição para centros e operadores selecionados depois de submetidos a treinamento abrangente *in vivo* e *ex vivo*. Esses resultados iniciais positivos foram repetidos em um grupo maior de 725 pacientes, dos quais 719 (99,2%) foram submetidos ao implante sucesso.<sup>37</sup> Os valores elétricos (limiar, detecção e impedância) foram favoráveis em 292 de 297 pacientes com dados pareados de seis meses. Houve 28 grandes complicações em 25 de 725 pacientes [4,0%, incluindo 11 (1,9%) perfurações cardíacas traumáticas ou derrame e 1 morte (0,1%)]. Esses números mostraram comparação favorável com controles históricos submetidos a implante de marcapasso transvenoso. É importante ressaltar que não foram observados deslocamentos do dispositivo.<sup>37</sup> Os resultados do segundo sistema de estimulação transcatheter de câmara única disponível, o NanoStim (St Jude Medical), foram igualmente apresentados e publicados neste ano.<sup>38</sup> Nos primeiros 526 pacientes submetidos ao implante, o sistema foi implantado com sucesso em 504 (95,8%). Dos 300 pacientes que completaram seis meses de seguimento, o desfecho primário de eficácia (valores elétricos aceitáveis) foi alcançado em 90%. Do total da coorte de 526 pacientes, os eventos adversos graves relacionados com o dispositivo ocorreram em 6,5% dos pacientes, incluindo tamponamento cardíaco em 5 (1,0%), deslocamento do dispositivo em 6 (em 1,5%) e migração do dispositivo durante a implantação devido à fixação inadequada em 2 pacientes (0,4%). Uma maior experiência com ambos os sistemas de estimulação sem eletrodos irá mostrar como eles se comparam em populações ainda maiores e, na prática clínica diária.

Pacientes com indicação de marcapasso típico de câmara única atualmente representam a população primária para marcapasso sem eletrodo, isto é, FA permanente com bradicardia sintomática e/ou bloqueio AV. Futuros estudos e experiência na prática clínica mostrarão como esses dispositivos se comportam em longo prazo (incluindo o novo sistema de sensor adaptativo de ritmo); as primeiras experiências pessoais são encorajadoras. O desenvolvimento de sistemas mais avançados está em curso, incluindo marcapassos de câmara dupla, terapia de resincronização cardíaca, e comunicação com o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) subcutâneo.

### Terapia com cardioversor-desfibrilador implantável e telemonitorização com base no implante

Testes com cardioversores-desfibriladores implantáveis não são mais necessários durante o implante de rotina e sem complicações do CDI: no estudo Nordic ICD Trial, 1.077 pacientes foram aleatoriamente designados para implante de CDI pela primeira vez com (n = 540) ou sem (n = 537) testes de limiar de desfibrilação.<sup>39</sup> A eficácia da desfibrilação não foi diferente entre os dois grupos durante o seguimento. Da mesma forma, no estudo SIMPLE (Shockless IMPLant Evaluation) de 2.500 pacientes, o teste de desfibrilação de rotina não resultou em uma redução no número de mortes por arritmia durante um seguimento médio de 3,1 anos.<sup>40</sup>

Quase todos os marcapassos e desfibriladores atualmente disponíveis têm a opção técnica de monitorização remota.<sup>41</sup> Resultados anteriores de ensaios clínicos randomizados e a análise de grandes conjuntos de dados indicaram que essas

tecnologias podem ter efeitos benéficos quando aplicadas de maneira apropriada.<sup>42</sup> Entretanto, dados recentes do estudo Optilink HF relatado no Congresso da ESC em Londres mostraram resultados decepcionantes: o estudo randomizou 1.002 pacientes com insuficiência cardíaca e indicação para o implante de CDI para alerta remoto automatizado de congestão pulmonar 'on' (ligado) (n = 505) ou 'off' (desligado) (n = 497). Após 18 meses de seguimento, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao desfecho primário, que era composto de morte por todas as causas e hospitalizações cardiovasculares. Dados mais promissores são derivados do relatório de seguimento do estudo CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients), que avaliou a eficácia da medida automática da pressão pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca para guiar e otimizar o tratamento de insuficiência cardíaca.<sup>43</sup> A superioridade do grupo de tratamento em relação ao grupo controle, relatada anteriormente, foi mantida por mais 13 meses até o fim do Período de Acesso Randomizado, com uma redução significativa de 33% em hospitalizações relacionadas com insuficiência cardíaca e 16% em hospitalizações por todas as causas.

Em segundo lugar, os bons resultados no grupo de tratamento foram mantidos durante um Período de Acesso Aberto de mais 12 meses, durante o qual não foi observado aumento nas hospitalizações. Mais importante ainda, hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca e hospitalizações por todas as causas no grupo de controle anterior foram significativamente reduzidas em 48 e 21%, respectivamente, depois que a informação sobre a pressão da artéria pulmonar tornou-se disponível para guiar a terapia durante o Período de Acesso Aberto. Assim, a telemonitorização remota com base no implante parece ser altamente promissora no apoio do tratamento da insuficiência cardíaca e é apenas uma questão de tempo até que os sensores hemodinâmicos sejam combinados com marca-passos, desfibriladores e dispositivos de resincronização cardíaca.

### Cardioversor-desfibrilador implantável subcutâneo

Desde a sua aprovação em 2009, o sistema CDI subcutâneo (S-ICD) tem atraído cada vez mais atenção. Com efeito, a sua completa falta de eletrodos intravasculares está potencialmente associada a uma redução substancial na morbidade (e mortalidade), devidas a complicações associadas com os sistemas "clássicos" atualmente utilizados de CDI transvenosos. Em 2015, o sistema de nova geração EMBLEM S-ICD foi aprovado, cuja característica principal é o seu tamanho 20% mais fino, combinado com uma expectativa de vida 40% maior quando comparado com o sistema S-ICD anterior. Ao mesmo tempo, novos algoritmos estão sendo desenvolvidos para evitar o risco de choques inadequados.<sup>44,45</sup> Os resultados de um registo recentemente publicado demonstraram uma diminuição do risco de complicações, programação subótima, e (em menor grau) episódios de choques inadequados com o aumento da experiência e do volume.<sup>46</sup> Além disso, os mesmos registros demonstraram alta eficácia para a descontinuação da TV e FV, com 90,1% dos eventos (100/111) terminados com um choque e 98,5% (109/111) terminados com os cinco choques disponíveis.<sup>47</sup> Como resultado desses dados favoráveis, a utilização de S-ICD foi,

pela primeira vez, incorporada às diretrizes para a prevenção de morte súbita cardíaca como uma indicação IIa [nível de evidência C] como uma alternativa para o CDI padrão para pacientes sem indicação para estímulo de bradicardia, ressincronização cardíaca, ou dispositivo ATP (estímulos rápidos).<sup>35</sup> Além disso, o sistema S-ICD pode ser considerado (IIb, nível de Evidência C) em pacientes com acesso venoso difícil, após a remoção do CDI transvenoso devido a infecções ou em pacientes jovens com indicação de terapia de longo prazo com CDI.<sup>35</sup> De fato, a falta de possibilidade de fornecer estímulos rápidos ou estimulação de bradicardia continua a ser a desvantagem mais importante dos dispositivos S-ICD atuais. A combinação do S-ICD com marcapassos sem eletrodos seria claramente uma das soluções possíveis mais óbvias para este problema. No entanto, com programação baseada em evidência (zonas de detecção de longa duração ou de alta velocidade), o montante global dos estímulos rápidos fornecidos provavelmente irá diminuir como resultado de ambos a descontinuação da TV espontânea e da TV que ocorre abaixo do limite de detecção. Um estudo prospectivo randomizado (PRAETORIAN) comparando CDIs transvenosos e subcutâneos atualmente disponíveis (isto é, sem a possibilidade de estímulos rápidos) foi iniciado e está atualmente em curso.

#### Cardioversor-desfibrilador *wearable*, ou de vestir

Além disso, pela primeira vez, as novas diretrizes de 2015 para a prevenção de morte súbita cardíaca forneceu recomendações sobre o uso do cardioversor-desfibrilador de vestir (WCD; Figura 2). Com uma recomendação classe IIa (Nível de Evidência C), o WCD ser considerado por um período de tempo limitado para pacientes com FE reduzida em risco de morte súbita arritmica, mas que atualmente não podem receber um ICD, incluindo pacientes em pós-remoção de eletrodo devido a infecção, pacientes com miocardite ativa, e pacientes com arritmias na fase inicial pós-infarto do miocárdio.<sup>35</sup> Na ausência de um ensaio clínico randomizado, essa recomendação foi baseada principalmente em grandes registros, como o registro prospectivo publicado recentemente de pacientes que utilizam o desfibrilador de vestir (WEARIT-II), que acompanhou 2.000 recipientes de WCD com um tempo médio de uso de 90 dias.<sup>48</sup> Nesse registro, um total de 120 taquiarritmias ventriculares sustentadas (TV / FV) foi observado

em 41 pacientes. Desses pacientes, 54% receberam choques apropriados do WCD, enquanto apenas 10 pacientes (0,5%) receberam terapia inadequada do WCD.

É importante salientar que no final do período de tempo individual de utilização do WCD, um CDI foi implantado em apenas 840 pacientes (42%), com uma melhoria na FE sendo a razão mais frequente para suspender o implante do CDI. Dado o custo potencial poupado para um novo implante de CDI, bem como os custos de acompanhamento (potencialmente) associados e os custos de complicações, essa estratégia pode, além disso, também vir a ter uma boa relação custo-benefício, mas análises abrangentes a este respeito ainda não existem.

#### Considerações finais

No ano de 2015, muitos estudos interessantes vieram à tona no campo da eletrofisiologia e dispositivos cardíacos invasivos, a maioria dos quais podem vir a ter (ou já têm) implicações importantes para a prática clínica diária. A confirmação e a expansão desses dados em andamento com a experiência na prática clínica serão cruciais para comprovar sua eficácia e segurança no “mundo real”. A cobertura de todos os desenvolvimentos importantes em uma revisão concisa é impossível; sendo assim, vários métodos e tecnologias tiveram de ser omitidos nesse momento, incluindo alguns resultados preliminares sobre o uso da estimulação de múltiplos locais e comparações de ablação ponto-a-ponto *versus* única. Se a taxa e qualidade das inovações persistirem, sem dúvida, o ano de 2016 será igualmente um sucesso no campo das arritmias.

#### Contribuições dos autores

G. H. e J. S. redigiram o manuscrito, e G. H., J. S., P. J. realizaram a revisão crítica do manuscrito em relação ao conteúdo-chave intelectual.

#### Potenciais Conflitos de Interesse

J. S. recebeu honorários de consultor e/ou palestrante da Amgen, Astra-Zeneca, Atricure, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Cook Medical, Daiichi Sankyo, Medtronic, Pfizer, Sanofi-



**Figura 2** – Desfibrilador cardioversor *wearable*, ou de vestir. Modelo de um cardioversor desfibrilador que pode ser vestido (imagens cortesia de J. S., reproduzidas com a devida permissão e consentimento do paciente). Essa figura foi reimpressa com permissão da Oxford University Press, em nome da Sociedade Europeia de Cardiologia.

Aventis, Sorin, St Jude Medical, e Zoll. J. S. é co-diretor de von CorXL. Ele recebeu apoio financeiro através de sua instituição de Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Medtronic, e St Jude Medical. G. H. recebeu bolsas de pesquisa de Biotronik, Boston Scientific, e St Jude Medical através da Universidade de Leipzig/Heart Center. PJ recebeu honorários de consultor e palestrante de Biosense Webster, St. Jude Medical, e Boston Scientific; ele declara ter ações da Cardio Insight.

### Direitos autorais

Publicado primeiramente pelo European Heart Journal [Volume 37, Issue 7, 14 february, DOI: 10.1093/eurheartj/

ehv725] e reproduzido com permissão da Oxford University Press, em nome da Sociedade Europeia de Cardiologia. Todos os direitos reservados. © O Autor 2016. Se você deseja reproduzir, reutilizar ou distribuir este artigo, de alguma forma, por favor, entre em contato com journals.permissions@oup.com para solicitar permissão.

### Tradução

A Oxford University Press, e a Sociedade Europeia de Cardiologia não são responsáveis ou de qualquer outra forma responsabilizáveis pela precisão da tradução. A Sociedade Brasileira de Cardiologia é a única responsável pela tradução nesta publicação.

### Referências

1. Shurrab M, Di Biase L, Briceno DF, Kaoutskaia A, Haj-Yahia S, Newman D, et al. Impact of contact force technology on atrial fibrillation ablation: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e002476.
2. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, et al. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the MINIMAX study). *Eur Heart J.* 2015;36(28):1812-21.
3. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, Novak P, Verma A, Willems S, et al; ADVICE trial investigators. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet* 2015;386(9994):672-9.
4. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, et al; UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the unmasking dormant electrical conduction by adenosine triphosphate (under-ATP) trial. *Eur Heart J* 2015;36(46):3276-87.
5. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, et al; EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(7):610-8.
6. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral amiodarone after catheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J.* 2014;35(47):3356-64.
7. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1587-95.
8. Aliot E, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Gulizia M, Heidebuchel H, et al. The EAST study: redefining the role of rhythm control therapy in atrial fibrillation: EAST, the early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial. *Eur Heart J.* 2015;36(5):255-6.
9. Moreno J, Zamorano JL. The CABANA trial. *Eur Heart J.* 2014;35(29):1908-9.
10. Benharash P, Buch E, Frank P, Share M, Tung R, Shivkumar K, et al. Quantitative analysis of localized sources identified by focal impulse and rotor modulation mapping in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(3):554-61.
11. Providencia R, Lambiasi PD, Srinivasan N, Ganesh Babu G, Bronis K, Ahsan S, et al. Is there still a role for complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation? Meta-analysis of 1415 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1017-29.
12. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65(20):2159-69.
13. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14(10):1385-413.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;386(22):2093-104.
15. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2015;36(20):1264-72.
16. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1805-11.
17. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidebuchel H, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J.* 2015;36(33):2239-45.
18. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1145-53.
19. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386(9994):680-90.
20. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.
21. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Advisors. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17(10):1467-507.
22. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013;34(27):2094-106.

23. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Johannessen A, Kober L, Hvidtfeldt M, et al. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J*. 2015;36(5):307-14a.
24. Kirchhof P, Purmah Y, Verma A. Oral anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation: caught in the attribution trap? *Eur Heart J*. 2015;36(5):267-9.
25. Tanawuttiwat T, Nazarian S, Calkins H. The role of catheter ablation in the management of ventricular tachycardia. *Eur Heart J*. 2016;37(7):594-609.
26. Andreu D, Ortiz-Perez JT, Fernandez-Armenta J, Guiu E, Acosta J, Prat-Gonzalez S, et al. 3D delayed-enhanced magnetic resonance sequences improve conducting channel delineation prior to ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2015;17(6):938-45.
27. Berte B, Cochet H, Magat J, Naulin J, Ghidoli D, Pillois X, et al. Irrigated needle ablation creates larger and more transmural ventricular lesions compared to standard unipolar ablation in an ovine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1498-506.
28. Berte B, Relan J, Sacher F, Pillois X, Appetiti A, Yamashita S, et al. Impact of electrode type on mapping of scar-related VT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jul 22. [Epub ahead of print].
29. Jesel L, Sacher F, Komatsu Y, Daly M, Zellerhoff S, Lim HS, et al. Characterization of contact force during endocardial and epicardial ventricular mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(6):1168-73.
30. Hooks DA, Yamashita S, Capellino S, Cochet H, Jais P, Sacher F. Ultra-rapid epicardial activation mapping during ventricular tachycardia using continuous sampling from a high-density basket (ORION(TM)) catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(10):1153-4.
31. Yokokawa M, Kim HM, Baser K, Stevenson W, Nagashima K, Della Bella P, et al. Predictive value of programmed ventricular stimulation after catheter ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1954-9.
32. Komatsu Y, Maury P, Sacher F, Khairy P, Daly M, Lim HS, et al. Impact of substrate-based ablation of ventricular tachycardia on cardiac mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Sep 1. [Epub ahead of print].
33. Dinov B, Arya A, Schratte A, Schirripa V, Fiedler L, Sommer P, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia and mortality in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can noninducibility after ablation be a predictor for reduced mortality? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(3):598-605.
34. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte C, et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1373-81.
35. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
36. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, Soejima K, Omar R, Mont L, et al; Micra Transcatheter Pacing Study Group. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the MICRA Transcatheter Pacing Study. *Eur Heart J*. 2015;36(37):2510-9.
37. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, et al; Micra Transcatheter Pacing Study Group. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl J Med*. 2016;374(16):533-41.
38. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, Doshi R, Bunch TJ, Tomassoni GF, et al; LEADLESS II Study Investigators. Percutaneous implantation of an entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1125-35.
39. Bansch D, Bonnemeier H, Brandt J, Bode F, Svendsen JH, Taborsky M, et al; NORDIC ICD Trial Investigators. Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the NORDIC ICD randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2015;36(37):2500-7.
40. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, et al; Shockless IMPLant Evaluation [SIMPLE] Investigators. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet*. 2015;385(9970):785-91.
41. Varma N, Ricci RP. Telemedicine and cardiac implants: what is the benefit? *Eur Heart J*. 2013;34(25):1885-95.
42. Varma N, Piccini JP, Snell J, Fischer A, Dalal N, Mittal S. The relationship between level of adherence to automatic wireless remote monitoring and survival in pacemaker and defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(24):2601-10.
43. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB; CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10017):453-61.
44. Brisben AJ, Burke MC, Knight BP, Hahn SJ, Herrmann KL, Allavattam V, et al. A new algorithm to reduce inappropriate therapy in the S-ICD system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(4):417-23.
45. Lambiasi PD, Barr C, Theuns DA, Knops R, Neuzil P, Johansen JB, et al. EFFORTLESS Investigators. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD registry. *Eur Heart J*. 2014;35(25):1657-65.
46. Knops RE, Brouwer TF, Barr CS, Theuns DA, Boersma L, Weiss R, et al; IDE and EFFORTLESS investigators. The learning curve associated with the introduction of the subcutaneous implantable defibrillator. *Europace*. 2016;18(7):1010-5.
47. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DA, Boersma LV, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and effortless registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1605-15.
48. Kutyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, et al. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the prospective registry of patients using the wearable cardioverter defibrillator (WEARIT-II registry). *Circulation*. 2015;132(17):1613-9.

## III Diretrizes SBC para Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos - Resumo Executivo

### III SBC Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports - Executive Summary

Carlos Alberto Pastore, Nelson Samesima, Horacio Gomes Pereira-Filho

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

#### Resumo

A terceira versão das diretrizes aborda tópicos recentemente descritos, como as doenças dos canais iônicos, alterações isquêmicas agudas, o eletrocardiograma dos atletas e análise da repolarização ventricular. Ela buscou rever critérios de sobrecargas, distúrbios de condução e análise de dados transmitidos via internet.

#### Laudo eletrocardiográfico<sup>1-4</sup>

##### Laudo descritivo

- análise do ritmo e quantificação da frequência cardíaca (FC).
- análise da duração, amplitude e morfologia da onda P e duração do intervalo PR.
- determinação do eixo elétrico de P, QRS e T.
- análise da duração, amplitude e morfologia do QRS.
- análise da repolarização ventricular e descrição das alterações do ST-T, QT e U, quando presentes.

**Laudo conclusivo** – Síntese dos diagnósticos listados nestas diretrizes.

#### Análise do ritmo cardíaco

**Ritmo Sinusal (RS)** – Ritmo observado pela presença de ondas P positivas nas derivações D1, D2 e aVF.

**Arritmia Cardíaca** – Alteração da frequência, formação e/ou condução do impulso elétrico através do miocárdio.

**Arritmia supraventricular** – Ritmo que se origina acima da junção entre o nó atrioventricular (AV) e o feixe de His.

**Arritmia ventricular** – Ritmo de origem abaixo da bifurcação do feixe de His, habitualmente expresso por QRS alargado.

**Frequência e Ritmo da Onda P Sinusal** – Faixa de normalidade da FC: 50–100 bpm.<sup>4</sup>

**Bradycardia sinusal (BS)** – Frequências < 50 bpm.

#### Palavras-chave

Eletrocardiografia; Avaliação de Resultados; Diretrizes; Resumos.

**Correspondência:** Prof. Dr. Carlos Alberto Pastore, MD, PhD, FESC •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - AB

Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP

Unidade Clínica de Eletrocardiografia de Repouso

Tel.: (11) 2661-5598

Fax: (11) 3062-0343

Email: ecg\_pastore@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20160173

**Taquicardia sinusal (TS)** – Frequências > 100 bpm.

**Arritmia sinusal (AS)** – Geralmente fisiológica, depende do sistema nervoso autônomo e caracteriza-se pela variação dos intervalos PP.

#### Ativação ventricular normal

**Definição de QRS normal** – Duração < 120 ms e amplitude entre 5 e 20 mm (plano frontal) e entre 10 e 30 mm (derivações precordiais), com orientação normal do eixo elétrico.<sup>5</sup>

**Eixo elétrico normal no plano frontal** – Limites normais do eixo elétrico (plano frontal): entre -30° e +90°.

**Ativação ventricular normal no plano horizontal** – Característica: transição da morfologia rS, característica de V1, para qR típico do V6, com r aumentando progressivamente até o máximo em V5.<sup>4</sup>

**Repolarização ventricular** – Esta análise no ECG é extremamente complexa, pois representa a interação de vários sistemas que se expressam nos segmentos e nas ondas elétricas.

**Repolarização ventricular normal** – Período entre o final do QRS e o final da onda T ou da onda U quando presente. Dentro desse período, analisar:

**Ponto J** – Ponto final da inscrição do QRS em sua interseção com o segmento ST.

**Segmento ST** – Porção do ECG entre o complexo QRS e a onda T.

**Onda T** – Onda assimétrica de início mais lento e final mais rápido, positiva em quase todas as derivações.

**Onda U** – Última e menor deflexão do ECG; quando presente, inscreve-se logo após a onda T e antes da P do ciclo seguinte, de polaridade igual à de T.

#### Intervalo QT (QT) e intervalo QT corrigido (QTc)<sup>6</sup>

**QT** – Medida do início do QRS ao término da onda T; representa a duração total da atividade elétrica ventricular.

**QTc** – Como o QT varia de acordo com a FC, habitualmente é corrigido (QTc) pela fórmula de Bazett, onde:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

\* QT medido em milissegundos e distância RR em segundos.

**Variantes da repolarização ventricular: padrão de repolarização precoce (RP)** – Caracteriza-se por elevação do ponto J  $\geq 1$  mm, levando a uma falta de coincidência

entre o QRS e a linha de base, gerando um segmento ST de concavidade superior em pelo menos duas derivações precordiais adjacentes com valores também  $\geq 1$  mm.<sup>7-10</sup>

## Análises das arritmias supraventriculares

### Arritmias Supraventriculares

#### Presença de onda P sinusal

*Parada sinusal (PS)* – Pausa na atividade sinusal  $> 1,5$  vezes o ciclo PP básico.

*Bloqueio sinoatrial de segundo grau* – Causa ausência de inscrição da onda P em um ciclo. O bloqueio sinoatrial do tipo I (BSA I) se caracteriza por ciclos PP progressivamente mais curtos até a ocorrência do bloqueio. O bloqueio sinoatrial tipo II (BSA II) não apresenta diferença entre os ciclos PP e a pausa corresponde a dois ciclos PP prévios. Os bloqueios sinoatriais de primeiro grau não são visíveis ao ECG convencional. Os bloqueios de terceiro grau são observados na forma de ritmo de escape atrial ou junctional.

*Bloqueios interatriais* – Retardo da condução entre o átrio direito e o esquerdo, que pode ser de primeiro grau (duração da onda P  $\geq 120$  ms), terceiro grau ou avançado (onda P com duração  $\geq 120$  ms, bifásica ou *plus-minus* em parede inferior, relacionado a arritmias supraventriculares, síndrome de Bayés) e segundo grau, quando estes padrões surgem transitoriamente.<sup>11</sup>

*Pausas* – Pausas no traçado podem estar relacionadas à presença de parada sinusal, extrassístole atrial não conduzida, bloqueio sinoatrial e bloqueio AV.

#### Presença de onda P não sinusal antes do QRS

*Ritmo atrial ectópico* – Origem atrial em localização diversa da região anatômica do nó sinusal.

*Ritmo atrial multifocal* – Originado em focos atriais múltiplos, com FC  $< 100$  bpm, reconhecido no ECG pela presença de  $\geq 3$  morfologias de ondas P.

*Batimento de escape atrial* – Batimento de origem atrial conseqüente à inibição temporária do nó sinusal, gerado para suprir a ausência de atividade sinusal.

*Extrassístole atrial (EA)* – Batimento ectópico atrial precoce.

*Extrassístole atrial bloqueada* – Batimento ectópico de origem atrial que não consegue ser conduzido ao ventrículo, sem gerar, portanto, o complexo QRS.

*Taquicardia atrial* – Ritmo atrial originado em região diversa do nó sinusal, caracterizado pela presença de onda P distinta da sinusal, com frequência atrial  $> 100$  bpm.

*Taquicardia atrial multifocal* – Apresenta as mesmas características do ritmo atrial multifocal, com frequência atrial  $> 100$  bpm.

#### Ausência de onda P anterógrada

*Fibrilação atrial (FA)* – Atividade elétrica atrial desorganizada, com frequência atrial entre 450 e 700

ciclos/min e resposta ventricular variável. A linha de base pode se apresentar isoelétrica, com irregularidades finas ou grosseiras, ou por um misto dessas alterações (ondas “f”).

*Flutter atrial* – Atividade elétrica atrial organizada; a forma mais comum tem sentido anti-horário com frequência entre 240 e 340 bpm (tipo I) e apresenta um padrão característico de ondas “F” com aspecto em dentes de serrote, negativas nas derivações inferiores e geralmente positivas em V1.

*Ritmo junctional* – Ritmo de suplência ou de substituição originado na junção AV, com QRS de mesma morfologia e duração do ritmo basal.

*Extrassístole junctional* – Batimento ectópico precoce originado na junção AV.

*Taquicardia por reentrada nodal comum (TRN)* –<sup>12</sup> Originada no nó AV, secundária à reentrada nodal, com o circuito utilizando a via rápida no sentido ascendente e a via lenta no sentido descendente. Se o QRS basal for normal e estreito, durante a taquicardia poderemos notar pseudo-ondas “s” em parede inferior e morfologia rSr’ (pseudo r’) em V1.

*Taquicardia por reentrada nodal atípica incomum* – O local de origem e o circuito são similares aos da TRN típica (comum), mas o sentido de ativação é inverso.

*Taquicardia por reentrada atrioventricular ortodrômica* – Utiliza o sistema de condução normal no sentido anterógrado e uma via acessória no sentido retrógrado. QRS geralmente estreito e onda P retrógrada, geralmente localizada no segmento ST.

### Arritmias Supraventriculares com Complexo QRS Alargado

*Aberrância de condução* – Estímulo supraventricular que encontra dificuldade de propagação regional no sistema de condução, gerando um QRS com morfologia de bloqueio de ramo.

*Extrassístole atrial com aberrância de condução* – Batimento atrial com onda P seguida de QRS com morfologia de bloqueio de ramo.

*Taquicardia supraventricular com aberrância de condução* – Denominação genérica para as taquicardias supracitadas que se expressam com condução aberrante.

*Taquicardia por reentrada atrioventricular antidrômica* – Utiliza uma via acessória no sentido anterógrado e o sistema de condução no sentido retrógrado; QRS aberrante; caracteriza-se pelo padrão morfológico de pré-excitação evidente nos complexos QRS.

*Crítérios de diferenciação entre as taquicardias de complexo QRS alargado* –<sup>13</sup> São diagnósticos para taquicardia ventricular (TV) a presença de dissociação AV, com frequência ventricular maior que a atrial, ou a presença de batimentos de fusão e captura, bem como a ocorrência de taquicardia de QRS largo na presença de infarto agudo do miocárdio prévio. Na ausência desses sinais, algoritmos como os de Brugada e Vereckei podem auxiliar a diferenciação entre essas taquicardias.<sup>14,15</sup>

### Análise das arritmias ventriculares

#### Arritmias ventriculares

**Parassístole ventricular** – Batimento originado em um foco no ventrículo que compete com o ritmo fisiológico do coração (marca-passo paralelo que apresenta bloqueio de entrada permanente e de saída ocasional).

**Ritmo idioventricular de escape** – Ritmo com FC < 40 bpm, originado no ventrículo em substituição a ritmos anatomicamente mais altos inibidos temporariamente.

**Batimento(s) de escape ventricular(es)** – Batimento(s) de origem ventricular, tardio(s) por ser(em) de suplência, consequentes à inibição temporária de ritmos anatomicamente mais altos.

**Ritmo idioventricular acelerado (RIVA)** – Originado no ventrículo (QRS alargado) em consequência a um automatismo aumentado, com FC > 40 bpm.

**Extrassístole ventricular (EV)** –<sup>16</sup> Batimento originado precocemente no ventrículo, com pausa pós-extrassistólica, quando recicla o intervalo RR.

**Batimento de fusão** – Originado no ventrículo, funde-se com o batimento do ritmo fisiológico do coração.

**Captura de batimento(s) supraventricular(es) durante ritmo ventricular** – Originado no átrio, consegue ultrapassar o bloqueio de condução (anatômico ou funcional) existente na junção AV e despolarizar o ventrículo de modo total ou parcial.

**Taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVMS)** – Ritmo ventricular com pelo menos três batimentos sucessivos, morfologia uniforme e frequência > 100 bpm.

**Taquicardia ventricular polimórfica** – Ritmo ventricular com QRS de morfologia variável e frequência > 100 bpm.

**Taquicardia ventricular tipo Torsades de Pointes (TdP)** – Taquicardia com QRS largo, polimórfica, geralmente autolimitada, com QRS que “gira” em torno da linha de base.

**Taquicardia bidirecional** –<sup>17</sup> Taquicardia de origem ventricular que ao se conduzir pelo ventrículo apresenta bloqueio constante do ramo direito (raramente o bloqueio é de ramo esquerdo [BRE]) e com bloqueio alternado das divisões anterossuperior e posteroinferior do ramo esquerdo, batimento a batimento.

**Fibrilação ventricular (FV)** – Caracteriza-se por ondas bizarras, caóticas, de amplitude e frequência variáveis. Este ritmo pode ser precedido de TV ou TdP que degeneraram em FV.

#### Condução atrioventricular

**Relação atrioventricular (AV) normal** – O período do início da onda P ao início do QRS determina o intervalo PR, tempo no qual ocorre a ativação atrial e o retardo fisiológico na junção AV, cuja duração é de 120 ms a 200 ms.

**Atraso da condução atrioventricular** –<sup>18,19</sup> Ocorre quando os impulsos atriais sofrem retardo ou falham em atingir os ventrículos.

**Bloqueio atrioventricular de primeiro grau** – Intervalo PR > 200 ms em adultos, para uma FC de 60 a 90 bpm.

**Bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo I (Mobitz I)** – O alentecimento da condução AV nesta situação é gradativo (fenômeno de Wenckebach). Existe um aumento progressivo do intervalo PR, com acréscimos gradativamente menores, até bloqueio da condução AV e impedimento na condução do batimento atrial.

**Bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo II (Mobitz II)** – Há uma claudicação súbita da condução AV. Nota-se condução AV 1:1 com intervalo PR fixo e, repentinamente, uma onda P bloqueada.

**Bloqueio atrioventricular 2:1** – Para cada dois batimentos de origem atrial, um é conduzido e despolariza o ventrículo, e outro é bloqueado e não consegue despolarizá-lo.

**Bloqueio atrioventricular avançado ou de alto grau** – Há condução AV em menos da metade dos batimentos atriais, em proporção 3:1, 4:1, ou maior.

**Bloqueio atrioventricular de terceiro grau ou total (BAVT)** – Os estímulos de origem atrial não conseguem chegar aos ventrículos e despolarizá-los; desta maneira, um foco abaixo da região do bloqueio assume o ritmo ventricular. Não existe, assim, correlação entre a atividade elétrica atrial e ventricular, o que se traduz por ondas P não relacionadas ao QRS. A frequência do ritmo atrial é maior que a do ritmo de escape.

**Bloqueio atrioventricular paroxístico** – Ocorrência súbita e inesperada de uma sucessão de ondas P bloqueadas.

#### Pré-Excitação

**Pré-excitação ventricular** – São características do padrão clássico: intervalo PR < 120 ms durante o ritmo sinusal em adultos, e < 90 ms em crianças; entalhe da porção inicial do complexo QRS (onda delta) interrompendo a onda P ou surgindo imediatamente após seu término; duração do QRS > 120 ms em adultos e > 90 ms em crianças; alterações secundárias de ST e T.

#### Outros Mecanismos de Alteração da Relação AV Normal

**Dissociação AV** – Ocorrem dois ritmos dissociados, um de origem atrial (geralmente sinusal e com PP regular) e outro de origem juncional ou ventricular. A frequência desses focos pode ser similar (dissociação isorrítmica).<sup>20</sup>

**Ativação atrial retrógrada** – O átrio é ativado a partir de um estímulo ventricular, com condução retrógrada, geralmente pelo nó AV ou por uma via anômala. Observa-se QRS alargado (origem ventricular), seguido de onda P negativa nas derivações inferiores.

#### Sobrecargas das câmaras cardíacas

##### Sobrecargas Atriais

**Sobrecarga atrial esquerda (SAE)** – Aumento da duração da onda P ≥ 120 ms, associado ao aparecimento de entalhe na derivação D2, e onda P com componente negativo aumentado na derivação V1 (índice de Morris).

**Sobrecarga atrial direita (SAD)** – A onda P apresenta-se apiculada, com amplitude acima de 0,25 mV ou 2,5 mm e, na derivação V1, apresenta porção inicial positiva > 0,15 mV ou 1,5 mm.

**Sobrecarga biatrial (SBA)** – Associação dos critérios de SAE e SAD.

### Sobrecargas ventriculares

#### **Sobrecarga ventricular esquerda (SVE)**<sup>21-23</sup>

*Critérios de Romhilt-Estes* –<sup>24</sup> De acordo com esses critérios, há SVE na presença de cinco ou mais pontos nos escores a seguir:

- Critérios de três pontos* – aumento de amplitude do QRS; padrão de repolarização tipo *strain* na ausência de ação digitalica; e índice de Morris.
- Critérios de dois pontos* – desvio do eixo elétrico do QRS além de  $-30^\circ$ .
- Critérios de um ponto* – aumento do tempo de ativação ventricular (TAV) ou deflexão intrinsecoide além de 40 ms; aumento da duração do QRS ( $> 90$  ms) em V5 e V6; e padrão tipo *strain* sob ação digitalica.

*Índice de Sokolow-Lyon* –<sup>22</sup> É considerado positivo quando a soma da amplitude da onda S na derivação V1 com a amplitude da onda R na derivação V5/V6 é  $> 35$  mm.

*Índice de Cornell* – Quando a soma da amplitude da onda R na derivação aVL, com a amplitude da onda S de V3 for  $> 28$  mm em homens e  $> 20$  mm em mulheres.

*Alterações de repolarização ventricular* – Onda T achatada nas derivações esquerdas (D1, aVL, V5 e V6) ou padrão tipo *strain* (infradesnívelamento do ST com onda T negativa e assimétrica).

#### **Sobrecarga ventricular direita (SVD)**<sup>25</sup>

*Eixo* – Eixo elétrico de QRS no plano frontal localizado à direita de  $+110^\circ$  no adulto.

*Onda R ampla* – Presença de onda R de alta voltagem em V1 e V2 e ondas S profundas em V5 e V6.

*Morfologia qR ou qRs* – A morfologia qR ou qRs em V1, ou V1 e V2, é um dos sinais mais específicos de SVD.

*Morfologia rsR'* – Padrão trifásico (rsR'), com onda R' proeminente nas precordiais direitas V1 e V2.

*Onda T* – Ondas T positivas em V1 após os 3 dias de vida e até os 6 anos, quando a relação R/S nessa derivação é maior que 1.

*Repolarização ventricular* – Padrão tipo *strain* de repolarização nas precordiais direitas.

*Índice* – Soma de R em V1 + S em V5-V6  $> 10,5$  mm.

#### **Sobrecarga biventricular**

- Eixo elétrico de QRS no plano frontal desviado para a direita, associado a critérios de voltagem para SVE.
- ECG típico de SVD, associado a um ou mais dos seguintes elementos:
  - ondas Q profundas em V5 e V6 e nas derivações inferiores.
  - R de voltagem aumentada em V5 e V6.
  - S de V1 e V2 + R de V5 e V6 com critério positivo de Sokolow.
  - deflexão intrinsecoide em V6  $\geq 40$  ms.
- Complexos QRS isodifásicos amplos, de tipo R/S, nas precordiais intermediárias de V2 a V4.

### Análise dos bloqueios (retardo, atraso de condução) intraventriculares

**Bloqueios intraventriculares** –<sup>26</sup> Alterações na propagação intraventricular dos impulsos elétricos, determinando mudanças na forma e duração do complexo QRS que podem ser frequência-dependentes, além de fixas ou intermitentes.

#### **Bloqueio do ramo esquerdo**<sup>27,28</sup>

- QRS alargados com duração  $\geq 120$  ms como condição fundamental.
- ausência de “q” em D1, aVL, V5 e V6; variantes podem ter onda “q” apenas em aVL.
- ondas R alargadas e com entalhes e/ou empastamentos médio-terminais em D1, aVL, V5 e V6.
- onda “r” com crescimento lento de V1 a V3, podendo ocorrer QS.
- ondas S alargadas com espessamentos e/ou entalhes em V1 e V2.
- deflexão intrinsecoide em V5 e V6  $\geq 50$  ms.
- eixo elétrico de QRS entre  $-30^\circ$  e  $+60^\circ$ .
- depressão de ST e T assimétrica em oposição ao retardo médio-terminal.

#### **Bloqueio de ramo esquerdo em associação com sobrecarga ventricular esquerda**<sup>29</sup>

- SAE.
- duração do QRS  $> 150$  ms.
- onda R em aVL  $> 11$  mm.
- ondas S em V2  $> 30$  mm e em V3  $> 25$  mm.
- SâQRS além de  $-40^\circ$ .
- presença de índice de Sokolow-Lyon  $\geq 35$  mm.

#### **Bloqueio de ramo esquerdo em associação com sobrecarga ventricular direita**

- baixa voltagem nas derivações precordiais.
- onda R proeminente em aVR.
- relação R/S menor que 1 em V5.

#### **Bloqueio do ramo direito**

- QRS alargados com duração  $\geq 120$  ms como condição fundamental.
- ondas S empastadas em D1, aVL, V5 e V6.
- ondas qR com R empastada em aVR.
- rSR' ou rsR' com R' espessado em V1.
- eixo elétrico de QRS variável, tendendo para a direita no plano frontal.
- onda T assimétrica em oposição ao retardo final de QRS.

**Atraso final de condução** – Esta expressão pode ser utilizada quando o distúrbio de condução no ramo direito for muito discreto.

### Bloqueios divisionais do ramo esquerdo<sup>30,31</sup>

#### **Bloqueio divisional anterossuperior (BDAS) esquerdo<sup>32</sup>**

- eixo elétrico de QRS  $\geq -45^\circ$ .
- rS em D2, D3 e aVF com S3 maior que S2; QRS com duração  $< 120$  ms.
- onda S em D3 com amplitude maior que 15 mm (ou área equivalente).
- qR em D1 e aVL com tempo da deflexão intrinsecoide maior que 50 ms ou qRs com "s" mínima em D1.
- qR com R empastado em aVL.
- progressão lenta da onda r de V1 a V3.
- presença de S de V4 a V6.

#### **Bloqueio divisional anteromedial (BDAM) esquerdo<sup>33,34</sup>**

- onda R  $\geq 15$  mm em V2 e V3 ou desde V1, crescendo para as derivações precordiais intermediárias e diminuindo de V5 para V6.
- súbito salto de crescimento da onda "r" de V1 para V2 ("rS" em V1 para R em V2).
- duração do QRS  $< 120$  ms.
- ausência de desvio do eixo elétrico de QRS no plano frontal.
- ondas T em geral negativas nas derivações precordiais direitas.
- morfologia qR em V1 a V4.

#### **Bloqueio divisional posteroinferior (BDPI) esquerdo**

- eixo elétrico de QRS no plano frontal orientado para a direita  $> +90^\circ$ .
- qR em D2, D3 e aVF com R3  $> R2$  e deflexão intrinsecoide  $> 50$  ms.
- onda R em D3  $> 15$  mm.
- tempo de deflexão intrinsecoide aumentado em aVF, V5–V6 maior ou igual a 50 ms.
- rS em D1 com duração  $< 120$  ms; pode ocorrer progressão mais lenta de "r" de V1 – V3.
- onda S de V2 a V6.

### Bloqueios divisionais do ramo direito

#### **Bloqueio divisional superior direito**

- rS em D2, D3 e aVF com S2  $> S3$ .
- Rs em D1 com onda s  $> 2$  mm, rS em D1 ou D1, D2 e D3 (S1, S2, S3) com duração  $< 120$  ms.
- S empastado em V1–V2/V5–V6 ou, eventualmente, rSr' em V1 e V2.
- qR com R empastado em aVR.

#### **Bloqueio divisional inferior direito**

- onda R em D2  $>$  onda R em D3.
- rS em D1 com duração  $< 120$  ms.

- eixo elétrico de QRS no plano frontal orientado para a direita  $> +90^\circ$ .
- S empastado em V1–V2/V5–V6 ou, eventualmente, rSr' em V1 e V2.
- qR em aVR com R empastado.

### Situações especiais envolvendo a condução intraventricular

**Bloqueio peri-infarto** –<sup>35</sup> Aumento da duração do complexo QRS na presença de uma onda Q anormal devido ao infarto do miocárdio nas derivações inferiores ou laterais, com aumento da porção final do complexo QRS e de oposição à onda Q (isto é, complexo QR).

**Bloqueio peri-isquemia** –<sup>35</sup> Aumento transitório na duração do complexo QRS acompanhado de desvio do segmento ST na fase aguda da isquemia.

**Fragmentação do QRS (fQRS)** –<sup>36</sup> Presença de entalhes na onda R ou S em duas derivações contíguas na ausência de bloqueio de ramo ou, quando na presença deste, o encontro de mais de dois entalhes.

**Bloqueio de ramo esquerdo atípico** –<sup>37</sup> Quando há ocorrência de infarto em paciente com bloqueio de ramo esquerdo prévio. Nessa condição, temos a presença de ondas Q profundas e largas, padrão QS em V1–V4 e QR em V5–V6 com fragmentação do QRS.

**Bloqueio intraventricular parietal ou Purkinje/músculo** –<sup>38</sup> Quando o distúrbio dromotrópico localiza-se entre as fibras de Purkinje e o músculo, observado em grandes hipertrofias e cardiomiopatias.

### Análise das áreas eletricamente inativas

**Definição de áreas eletricamente inativas (AEI)** – Considera-se uma AEI aquela onde não existe ativação ventricular da forma esperada sem configurar distúrbio de condução intraventricular. Caracteriza-se pela presença de ondas Q patológicas em duas derivações contíguas.

#### **Análise topográfica de manifestações isquêmicas**

#### **Análise topográfica das manifestações isquêmicas ao eletrocardiograma**

- parede anterosséptal – derivações V1, V2 e V3.
- parede anterior – derivações V1, V2, V3 e V4.
- parede anterior localizada – derivações V3, V4 ou V3–V5.
- parede anterolateral – derivações V4 a V5, V6, D1 e aVL.
- parede anterior extensa – V1 a V6, D1 e aVL.
- parede lateral baixa – derivações V5 e V6.
- parede lateral alta – D1 e aVL.
- parede inferior – D2, D3 e aVF.

Os termos "parede posterior" e "parede dorsal" não devem mais ser utilizados.<sup>39</sup>

### Infartos de localização especial

**Infarto do miocárdio em ventrículo direito** – Elevação do segmento ST em derivações precordiais direitas, particularmente com elevação do segmento ST superior a  $> 1$  mm em V4R.

**Infarto atrial** – Visível pela presença de desnivelamentos do segmento PR  $> 0,5$  mm.

### Critérios diagnósticos da presença de isquemia miocárdica

#### Presença de isquemia

- isquemia subendocárdica: presença de onda T positiva, simétrica e pontiaguda.
- isquemia subepicárdica: presença de onda T negativa, simétrica e pontiaguda; atualmente, atribui-se a essa alteração um padrão de reperfusão.

**Alterações secundárias na onda T** – aquelas que não se enquadram na definição de ondas isquêmicas.

### Critérios diagnósticos da presença de lesão

Lesão subepicárdica: elevação do ponto J e do segmento ST, com concavidade ou convexidade (mais específica) superior em duas derivações contíguas que exploram a região envolvida de pelo menos 1 mm no plano frontal e precordiais esquerdas. Para as derivações precordiais V1 a V3, considerar supradesnivelamento ST  $\geq 1,5$  mm em mulheres,  $\geq 2,0$  mm em homens acima de 40 anos e  $\geq 2,5$  mm em homens abaixo de 40 anos.<sup>40</sup>

Lesão subendocárdica:<sup>40</sup> depressão horizontal ou descendente do ponto J e do segmento ST  $\geq 0,5$  mm em duas derivações contíguas que exploram as regiões envolvidas, aferida 60 ms após o ponto J.

### Diagnósticos diferenciais

**Isquemia subepicárdica** – Deve ser diferenciada das alterações secundárias da repolarização ventricular em SVE ou bloqueios de ramos.

**Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST** – Deve ser diferenciado das seguintes situações:

- repolarização precoce.
- pericardite e miocardite.
- infarto do miocárdio antigo com área discinética e supradesnivelamento persistente.
- quadros abdominais agudos.
- hiperpotassemia.
- síndromes catecolaminérgicas.

### Associação de infarto com bloqueios de ramo

**Infarto de miocárdio na presença de bloqueio de ramo direito (BRD)** – Habitualmente, a presença de BRD não impede o reconhecimento de infarto do miocárdio associado.

**Infarto do miocárdio na presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE)** – A presença de BRE dificulta o reconhecimento do infarto do miocárdio associado. Os desnivelamentos do segmento ST podem permitir a identificação de infarto do

miocárdio recente, de acordo com os critérios definidos por Sgarbossa et al.:<sup>41</sup>

- elevação do segmento ST  $\geq 1,0$  mm em concordância com o QRS/T.
- depressão do segmento ST  $\geq 1,0$  mm em V1, V2 e V3.
- elevação do segmento ST  $\geq 5,0$  mm em discordância com o QRS/T.

**Normas na suspeita clínica de doença isquêmica Aguda** – Um ECG normal, não exclui a presença de doença coronariana, devendo-se seguir a orientação das diretrizes específicas para síndromes coronarianas agudas.<sup>42,43</sup>

### Estimulação cardíaca artificial

**Estimulação cardíaca artificial (ECA)** – O reconhecimento de distúrbios da função antibradicardia é exequível e necessário.

A normatização dos termos utilizados para descrever as operações dos sistemas de ECA segue uma padronização internacional idealizada pela *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (NASPE) e pelo *British Pacing and Electrophysiology Group* (BPEG). Por isso, alguns termos consagrados são utilizados no idioma original (inglês).

#### Código de cinco letras

Primeira letra: câmara estimulada

O: nenhuma

A: átrio

V: ventrículo

D: átrio e ventrículo

Segunda letra: câmara sentida

O: nenhuma

A: átrio

V: ventrículo

D: átrio e ventrículo

Terceira letra: resposta à sensibilidade

O: nenhuma

I: inibir

T: trigger (disparar, ou deflagrar)

D: inibir e deflagrar

Quarta letra: modulação de frequência

O: nenhuma

R: sensor de variação de frequência ativado

Quinta letra: estimulação multissítio

O: nenhuma

A: atrial

V: ventricular

D: atrial e ventricular

#### Termos básicos

- espícula: representação gráfica que corresponde ao estímulo elétrico produzido pelo sistema de ECA.
- captura: despolarização tecidual artificial (provocada pela emissão da espícula).

- c) frequência básica: é a frequência na qual o marca-passo estimula o coração (átrio e/ou ventrículo) sem interferência de batimentos espontâneos.
- d) intervalo atrioventricular (IAV): intervalo entre uma atividade atrial espontânea (sentida) ou estimulada e o estímulo ventricular.
- e) histerese: intervalo de tempo superior ao da frequência básica, acionado por evento espontâneo.
- f) limite máximo de frequência (LMF): é a frequência máxima de estimulação.
- g) sensibilidade: capacidade de reconhecimento de eventos elétricos espontâneos atriais ou ventriculares.
- h) inibição normal: ausência de emissão da espícula pelo gerador de pulsos quando o canal atrial ou ventricular “sente”, respectivamente, uma onda P ou um QRS espontâneo.

### Análise das características eletrocardiográficas dos sistemas de ECA

- a) sistema de ECA normofuncionante: captura e sensibilidade normais.
- b) sistema de ECA com função de estimulação ventricular mínima: nos sistemas AVs, ocorre aumento do IAV ou mudança periódica para o modo de funcionamento AAI com o objetivo de buscar uma condução AV espontânea.
- c) perda de captura atrial e/ou ventricular (intermitente ou persistente): incapacidade de uma espícula provocar despolarização da câmara estimulada.
- d) falha de sensibilidade:
  - d.1) sensibilidade excessiva (*oversensing*): sensibilidade exagerada que resulta em uma identificação equivocada de um sinal elétrico que não corresponde à despolarização da câmara relacionada (interferência eletromagnética, miopotenciais, onda T, etc.).
  - d.2) sensibilidade diminuída (*undersensing*): incapacidade de reconhecimento da despolarização espontânea. Pode ocorrer por programação inadequada ou por modificações da captação do sinal intrínseco (o sistema não “enxerga” a onda P ou o QRS).
- e) batimentos de fusão: correspondem à ativação artificial do tecido cardíaco de forma simultânea à despolarização espontânea, provocando complexos híbridos.
- f) batimentos de pseudofusão: ativação espontânea do tecido cardíaco simultânea à emissão da espícula do marca-passo sem efeito sobre o QRS ou a onda P (pseudofusão ventricular e atrial, respectivamente).
- g) taquicardia mediada pelo marca-passo: arritmia restrita aos sistemas de estimulação AV, caracterizada pela deflagração ventricular a partir de onda P retrógrada.
- h) taquicardia conduzida pelo marca-passo: taquiarritmia que envolve sistemas de estimulação AV, caracterizada pela presença de arritmia supraventricular que, ao ser sentida pelo canal atrial, deflagra capturas ventriculares em frequências elevadas, mantendo certas características de arritmia espontânea.

- i) taquicardia induzida pelo marca-passo: alterações da sensibilidade ou interferências eletromagnéticas que provocam arritmias.

### Crítérios para caracterização dos eletrocardiogramas pediátricos

#### Análise dos eletrocardiogramas pediátricos –<sup>44,45</sup>

As dificuldades para estabelecer padrões eletrocardiográficos normais em crianças decorrem de uma série de aspectos que devem ser sempre considerados na análise do ECG pediátrico:

- a) as características do traçado eletrocardiográfico devem ser avaliadas de acordo com a idade da criança.
- b) a existência de deformidade torácica ou má posição cardíaca limita a interpretação do ECG.
- c) o ECG do recém-nascido reflete as repercussões hemodinâmicas sobre o ventrículo direito na vida intrauterina e as alterações anatomofisiológicas decorrentes da transição da circulação fetal para a circulação neonatal.
- d) o ECG da criança mostra a diminuição progressiva do domínio do ventrículo direito até ser atingido o padrão característico de predomínio fisiológico do ventrículo esquerdo, como observado no ECG do adulto.

A Tabela 1 elaborada por Davignon et al.<sup>44</sup> apresenta os valores de referência dos parâmetros eletrocardiográficos em crianças nas diversas idades, além de mostrar as principais mudanças do ECG no primeiro ano de vida, particularmente no período neonatal (do 1º dia ao 30º dia).

### Considerações especiais na análise do eletrocardiograma pediátrico

**Definição do situs** – É baseada na localização do nó sinusal. No *situs solitus*, o eixo da onda P está ao redor de +60°, enquanto nas situações em que o *situs* é *inversus*, o eixo de P é de +120°, sendo, portanto, a onda P negativa em D1.

**Ondas “q”** – Em V1, a presença de onda “q” é sempre considerada patológica, enquanto em V6, esta onda está presente em 90% das crianças com idade acima de 1 mês.

**Onda T** – Pode ser negativa em D1 e positiva em aVR nas primeiras horas de vida. Nas primeiras 48 horas de vida, a onda T costuma ser positiva em V1, tornando-se negativa depois de 3 a 7 dias, voltando a se tornar positiva somente na pré-adolescência.

### O eletrocardiograma nas canalopatias e demais alterações genéticas

**A genética e o eletrocardiograma** – Um campo inovador na cardiologia nos últimos anos foi a descrição de entidades clínicas potencialmente fatais que apresentam padrão eletrocardiográfico característico e o aprimoramento de técnicas de mapeamento genético.

**Canalopatias** – As canalopatias cardíacas resultam de mutações genéticas ou mau funcionamento adquirido dos canais iônicos, responsáveis por desencadear alterações na despolarização ou repolarização das fases do potencial de ação celular.

**Síndrome do QT longo congênito** –<sup>46</sup> Sua principal característica é o prolongamento do intervalo QTc ao ECG, com valores > 460 ms. Clinicamente, a presença de síncope ou parada cardiorrespiratória desencadeada por estresse emocional e físico deve aventar a hipótese da síndrome do QT longo (LQT). São características ao ECG:

- LQT1: onda T normal, de base larga e início tardio.
- LQT2: onda T de baixa amplitude.
- LQT3: onda T tardia, após ST longo e retificado.

**Síndrome do QT curto** –<sup>47</sup> Entidade descrita recentemente (em 2000), caracterizada pelo achado de intervalo QT curto associado à FA e morte súbita cardíaca. O defeito genético dessa condição é o aumento da função dos canais de potássio, que atuam na fase 3 do potencial, levando ao encurtamento do intervalo QT, relacionado principalmente aos genes *KCNH2*, *KCNQ1* e *KCNJ2*. Ao ECG observa-se um intervalo QTc curto (< 370 ms) e uma distância entre ponto J e o pico da onda T < 120 ms.

**Síndrome de Brugada** –<sup>48,49</sup> Canalopatia que se expressa por defeito dos canais de sódio no epicárdio do ventrículo direito (VD), acometendo predominantemente o sexo masculino e indivíduos com história de morte súbita familiar. Essa síndrome tem transmissão autossômica dominante e é responsável por 20% das mortes súbitas com coração normal à autópsia. É uma condição geneticamente heterogênea, com envolvimento de pelo menos 13 genes. Ao ECG, caracteriza-se por elevação do ponto J nas derivações V1 e V2, com duas apresentações possíveis:

- padrão tipo 1: elevação em cúpula do segmento ST  $\geq$  2 mm, seguido de inversão de onda T, com significativo descenso lento de R´.
- padrão tipo 2: elevação em sela do segmento ST com ápice  $\geq$  2 mm e base da sela  $\geq$  1 mm.

**Taquicardia catecolaminérgica** –<sup>50</sup> Devem levantar suspeita para esta doença: história de morte súbita na família com relato de síncope desde a infância e adolescência, associada a extrasístoles ventriculares com FC entre 110 e 130 bpm, geralmente isoladas, intermitentes, bigeminadas e pareadas, que geralmente interrompem com o aumento da FC. Aproximadamente 30% dos indivíduos podem apresentar intervalo QT entre 460 ms e 480 ms. Entre 50 a 60% dos casos de taquicardia ventricular polimórfica (TVP) catecolaminérgica derivam de mutações hereditárias ou esporádicas nos canais de rianodina, responsáveis por regular o cálcio intracelular.

#### Doenças Genéticas com Acometimento Cardíaco Primário

**Displasia arritmogênica de ventrículo direito** –<sup>51</sup> Doença genética com acometimento primário do VD (substituição dos miócitos por tecido fibrogorduroso), associada a arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita. Ao ECG, caracteriza-se pela presença de atraso final da condução do QRS com baixa voltagem e maior duração (onda epsilon, presente em 30% dos casos), associado a ondas T negativas de V1 a V4, arredondadas e assimétricas. Associação com extrasístoles de origem no VD.

**Miocardiopatia hipertrófica** –<sup>52</sup> Doença primária do coração, de base genética com herança autossômica dominante, com 23 mutações genéticas descritas. Ocorre

acentuada hipertrofia ventricular segmentar ou difusa. O ECG está alterado em pelo menos 75% dos pacientes, com boa sensibilidade para a faixa pediátrica. Caracteriza-se pelo encontro de ondas Q rápidas e profundas em derivações inferiores e/ou precordiais, em geral associadas a sinais clássicos de SVE e acompanhadas de alterações características de ST-T.

#### Doenças genéticas com acometimento cardíaco secundário

**Distrofia muscular** –<sup>53</sup> Os achados mais comuns ao ECG são a presença de onda R ampla (relação R/S > 1) em V1 e V2; onda Q profunda em V6, DI e aVL; atraso de condução pelo ramo direito; complexos QS em I, aVL, D1, D2 e D3; e alterações da repolarização ventricular.

#### Alterações eletrocardiográficas em atletas

**A Importância do Eletrocardiograma do Atleta** –<sup>54,55</sup> Atualmente, é necessário o entendimento do “ECG do atleta”, ou seja, alterações eletrocardiográficas decorrentes do treinamento de alta *performance*, sem a presença necessária de alterações anatômicas e/ou estruturais, e consideradas como parte do “coração de atleta”.

#### Alterações eletrocardiográficas comuns ou relacionadas com o treinamento

- bradicardia sinusal.
- arritmia sinusal fásica ou respiratória.
- aumento do intervalo PR.
- aumento da voltagem de ondas R ou S entre 30 a 35 mm.
- alteração da repolarização ventricular, tipo repolarização precoce.
- atraso de condução pelo ramo direito.
- bloqueio AV de segundo grau tipo Mobitz I.
- padrão de sobrecarga ventricular somente por critérios de voltagem (Sokolow-Lyon).

#### Caracterização de situações clínicas especiais/sistêmicas

##### Condições clínicas que alteram o eletrocardiograma

**Ação digitalica** – Depressão de ST-T de concavidade superior (onda T “em colher”) e diminuição do intervalo QTc. Várias arritmias podem ocorrer na intoxicação digitalica, porém há predomínio da extrasístole ventricular.

**Alterações de ST-T por fármacos** – Aumento do intervalo QTc.

**Alternância elétrica** – Presença de QRS com amplitudes alternadamente maiores e menores em QRS sucessivos.

**Alternância da onda T** – Caracteriza-se por uma variação episódica ou permanente da amplitude, formato e orientação da onda T, batimento a batimento.

**Comunicação interatrial** – Atraso final de condução pelo ramo direito e possível associação com SVD.

**Derrame pericárdico** – Efeito dielétrico, TS e alternância elétrica.

**Dextrocardia com situs inversus totalis** – Onda P negativa em D1 e positiva em aVR; complexos QRS negativos em D1 e aVL e progressivamente menores de V1 a V6.

**Dextroposição** – Pode ocorrer onda P negativa ou *minus-plus* em D1, onda Q profunda em D1 e aVL e complexos qRS a partir das precordiais direitas.

### Distúrbios eletrolíticos

**Hiperpotassemia** – As alterações dependem dos níveis séricos de potássio. Ocorrem sequencialmente: onda T de grande amplitude, simétrica e de base estreita; redução do intervalo QTc; distúrbio de condução intraventricular; diminuição da amplitude da onda P até seu desaparecimento, com presença de condução sinoventricular.

**Hipopotassemia** – Aumento da amplitude da onda U; depressão do segmento ST e da onda T; aumento do intervalo QTU.

**Hipocalcemia** – Retificação e aumento da duração do segmento ST com consequente aumento do intervalo QTc.

**Hipercalcemia** – Encurtamento e eventual desaparecimento do segmento ST.

**Doença pulmonar obstrutiva crônica** – Desvio do eixo da onda P para a direita, próximo de +90°; efeito dielétrico; desvio do eixo do complexo QRS para direita; desvio posterior da zona de transição precordial do QRS para a esquerda (rS de V1 a V6).

**Efeito dielétrico** – Baixa voltagem do QRS em todo o traçado (< 0,5 mV nas derivações do plano frontal e < 1,0 mV nas derivações precordiais).

**Embolia pulmonar** – TS, atraso final de condução no ramo direito, desvio agudo do eixo do QRS para direita e ondas T negativas na parede anterior do VE.

**Fenômeno de Ashman (ou Gouaux-Ashman)** – Condução aberrante que ocorre em batimento que segue imediatamente um ciclo curto após um ciclo longo, em razão do aumento do período refratário no sistema de condução. É mais frequente na FA.

**Hipotermia** – Bradicardia, presença onda J ou de Osborn.

**Hipotireoidismo** – Bradicardia e efeito dielétrico.

**Insuficiência renal crônica** – Associação das alterações encontradas na hiperpotassemia e hipocalcemia.

**Comprometimento agudo do sistema nervoso central** – Ondas T negativas gigantes, simulando isquemia subepicárdica (onda T cerebral); aumento do intervalo QTc.

**Pericardite** – O processo inflamatório decorrente da epicardite subjacente nos ventrículos é o responsável pelas seguintes alterações eletrocardiográficas:

- onda T: na fase inicial, apresenta-se pouco aumentada e simétrica. Caracteristicamente não apresenta inversão enquanto ocorrem manifestações de elevação do ST.

- segmento ST: elevação difusa com concavidade superior.

- depressão do segmento PR.

### Critérios de avaliação técnica dos traçados

**Calibração do eletrocardiógrafo** – Nos aparelhos mais modernos, computadorizados e com traçados digitalizados, o padrão do calibrador é verificado automaticamente. O padrão normal deve ter 1 mV (10 mm).

### Posicionamento dos eletrodos

**Eletrodos dos membros superiores trocados entre si** – Apresentam derivações D1 com ondas negativas e aVR com ondas positivas.

**Eletrodo do membro inferior direito trocado por um eletrodo de um dos membros superiores** – Amplitudes de ondas pequenas em D2 (braço direito) ou D3 (braço esquerdo).

**Troca de eletrodos precordiais** – Alteração da progressão normal da onda R de V1 a V6.

**Posicionamento dos eletrodos V1 e V2** – Eletrodos V1 e V2 posicionados incorretamente acima do segundo espaço intercostal podem produzir um padrão rSr' simulando atraso final de condução, ou morfologia rS de V1 a V3 e onda P negativa em V1 simulando SAE.

**Alterações decorrentes de funcionamento inadequado de programas tipo software e sistemas de aquisição de sinais eletrocardiográficos computadorizados** – A utilização de aquisição de dados por sistemas computadorizados começa a revelar problemas novos, específicos e ainda não totalmente conhecidos.

### Outras interferências

**Tremores musculares** – Podem interferir com a linha de base, mimetizando alterações eletrocardiográficas como FA e FV no paciente parkinsoniano.

**Neuroestimulação** – Portadores de afecções do sistema nervoso central que necessitam do uso de dispositivos de estimulação elétrica artificial podem apresentar artefatos que mimetizam a espícula do marca-passo cardíaco.

**Frio, febre, soluços e agitação psicomotora** – Também produzem artefatos na linha de base.

**Grande eletrodo precordial** – Aplicação do gel condutor em uma faixa contínua no precórdio resultando em um traçado igual de V1 a V6, correspondente à média dos potenciais elétricos nessas derivações.<sup>2</sup>

**Laudos automatizados** – Não são recomendadas aferições métricas e vetoriais automatizadas, ou laudos provenientes desses sistemas, já que o laudo é um ato médico.

**Laudos via internet** – Os sistemas de tele-ECG<sup>56</sup> registram o traçado eletrocardiográfico feito à distância por diferentes meios e tecnologias de transferência de dados capazes de reproduzir com precisão o exame feito com 12 derivações simultâneas seguindo diretrizes nacionais e internacionais.

## Referências

- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):e50-103.
- Moffa PJ, Sanches PC. Eletrocardiograma normal e patológico. São Paulo: Editora Roca; 2001.
- Fisch C. Electrocardiography and vectorcardiography. In: Braunwald E. (ed). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1984. p. 200.
- Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendezzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol*. 2007;40(3):228-34.
- Bayés de Luna A, Gauguí Gené C, Soler Soler J, Fort de Ribot R. *Eletrocardiologia clínica*. Barcelona: Editora Científico-Médica; 1977.
- Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992;79(7):797-801.
- Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2016-23.
- Kukla P, Jastrzębski M, Pérez-Riera AR. Some controversies about early repolarization: the Haïssaguerre syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(5):409-18.
- Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen JA, et al. Long-term outcome associated with early repolarization and electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2529-37.
- Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, et al. The early repolarization pattern: a consensus paper. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):470-7. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(10):1206.
- Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, et al. Interatrial blocks: a separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):445-51.
- Katritsis DG, Camm AJ. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2010;122(8):831-40.
- Antunes E, Brugada J, Steurer G, Andriues E, Brugada P. The differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex on the 12-lead ECG: ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia with aberrant intraventricular conduction and supraventricular tachycardia with anterograde conduction over an accessory pathway. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(9):1515-24.
- Vereckei A, Duray G, Szénási G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM. Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Eur Heart J*. 2007;28(5):589-600.
- Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008;5(1):89-98.
- Bisteni A, Sodi-Pallares D, Medrano GA, Pillegi F. A new approach for the recognition of ventricular premature beats. *Am J Cardiol*. 1960;5:358-69.
- Leenhardt A, Extramiana F, Milliez P, Denjoy I, Thomas O, Meddane M, et al. Bidirectional ventricular tachycardias. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003;7:27-31.
- Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, Herweg B. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;17(2):139-52.
- Holmqvist F, Daubert JP. First-degree AV block-an entirely benign finding or a potentially curable cause of cardiac disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(3):215-24.
- Spodick DH. Truly isorhythmic A-V dissociation. *Am J Geriatr Cardiol*. 2007;16(1):53.
- Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(3):572-80.
- Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*. 1949;37(2):161-86.
- Romhilt DW, Bove KE, Norris RJ, Conyers E, Conradi S, Rowlands DT, et al. A critical appraisal of the electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1969;40(2):185-95.
- Romhilt D, Estes E. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1968;75(6):752-8.
- Flowers NC, Horan LG. IV. Hypertrophy and infarction: subtle signs of right ventricular enlargement and their relative importance. In: Schlant RC, Hurst JW. (editors). *Advances in electrocardiography*. New York: Grune & Stratton; 1972.
- Castellanos A Jr, Lemberg L. Diagnosis of isolated and combined block in the bundle branches and the divisions of the left branch. *Circulation*. 1971;43(6):971-6.
- Brenes PC, Medrano GA, Sodi-Pallares D. El bloqueo de la subdivisión posterior de la rama izquierda del haz de His. Estudio clínico, eletro y vectorcardiográfico. *Arch Inst Cardiol Méx*. 1970;40(5):621-34.
- Tranchesi J, Grinberg M, Moffa PJ, Spiritus MO, Azul LG. [The block of the division of the left branch (hemiblock). Current concepts]. *Arq Bras Cardiol*. 1971;24(3):77-90.
- Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109(9):1133-9.
- Demoulin JC, Kulbertus HE. Histopathologic correlates of left posterior fascicular block. *Am J Cardiol*. 1979;44(6):1083-8.
- Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari JO. (editors). *Los hemibloqueos*. Buenos Aires: Paidós; 1967. p. 181-7.
- Benchimol A, Desser KB, Massey BJ. Coexisting left anterior hemiblock and inferior wall myocardial infarction. Vectorcardiographic features. *Am J Cardiol*. 1972;29(1):7-14.
- Tranchesi J, Moffa PJ, Pastore CA, de Carvalho Filho ET, Tobias NM, Scalabrini Neto A, et al. [Block of the antero-medial division of the left bundle branch of His in coronary diseases. Vectorcardiographic characterization]. *Arq Bras Cardiol*. 1979;32(6):355-60.
- Hoffman J, Mehte J, Hilssenrath J, Hamby RI. Anterior conduction delay: A possible cause for prominent anterior QRS forces. *J Electrocardiol*. 1976;9(1):15-21.
- Flowers NC, Horan LG, Wylds AC, Crawford W, Sridharan MR, Horan CP, et al. Relation of peri-infarction block to ventricular late potentials in patients with inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(5):568-74.
- Brenyo A, Pietrasik G, Barsheshet A, Huang DT, Polonsky B, McNitt S, et al. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(12):1343-8.
- Benezet-Mazuecos J, Ibanez B, Farre J. Atypical left bundle branch block in dilative "burned-out" phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(12):1357-9.

38. Nogami A. Purkinje-related arrhythmias part I: monomorphic ventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(5):624-50.
39. Bayés de Luna A, Rovai D, Pons Llado G, Pons Llado G, Gorgels A, Carreras F, et al. The end of an electrocardiographic dogma: a prominent R wave in V1 is caused by a lateral not posterior myocardial infarction—new evidence based on contrast-enhanced cardiac magnetic resonance electrocardiogram correlations. *Eur Heart J*. 2015;36(16):959-64.
40. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. 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.
41. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med*. 1996;334(8):481-7. Erratum in: *N Engl J Med*. 1996;334(14):931.
42. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RC, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-228.
43. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. [Epub ahead of print].
44. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégèlas N, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol*. 1980;1(2):123-31.
45. Liebman J. Tables of normal standard. In: Liebman J, Plonsey R, Gillette PC. (editors). *Pediatric electrocardiography*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1982. p. 82-133.
46. Moss AJ. New insights into the arrhythmogenic substrate of the long QT syndrome. *Circulation*. 2014;130(22):1929-30.
47. Cross B, Homoud M, Link M, Foote C, Garlitski AC, Weinstock J, Estes NA 3rd. The short QT syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;31(1):25-31.
48. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):433-42.
49. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med*. 2015 Apr 23. [Epub ahead of print].
50. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426-34.
51. Te Riele AS, James CA, Philips B, Rastegar N, Bhonsale A, Groeneweg JA, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(12):1311-20.
52. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54.
53. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, et al; Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(4):289-311.
54. Lawless CE, Best TM. Electrocardiograms in athletes: interpretation and diagnostic accuracy. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(5):787-98.
55. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharna S, Link M, Basso C, et al; Section of Sports Cardiology European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*. 2010;31(2):243-59. Erratum in: *Eur Heart J*. 2010;31(3):379.
56. Oliveira Junior MT, Canesin MF, Marcolino MS, Ribeiro AL, Carvalho AC, Reddy S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Telemedicine guideline in Patient Care with Acute Coronary Syndrome and Other heart Diseases]. *Arq Bras Cardiol* 2015;104(5 Suppl.1):1-26.

\*(para referências completas, consultar “Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JCL, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.1):1-23”)

**Nesina**<sup>®</sup>  
alogliptina

**Nesina Met**<sup>®</sup>  
alogliptina+cloridrato de metformina

Em breve  
Nova combinação!

Quando tratamos pacientes  
com diabetes tipo 2 e risco  
cardiovascular, cada peça  
é fundamental.



\* Maior **SELETIVIDADE** vs. outros iDPP-4<sup>1</sup>

\* **EFICÁCIA:** o único inibidor da DPP-4 que demonstrou superioridade do controle glicêmico vs. sulfonilureia\* em 2 anos<sup>2-6</sup>

\* **SEGURANÇA**

- O único inibidor da DPP-4 com segurança cardiovascular comprovada em pacientes diabéticos **Tipo 2** que apresentaram **Síndrome Coronariana Aguda RECENTE**<sup>7-13</sup>
- **Segurança comprovada** para pacientes com **insuficiência cardíaca**<sup>14</sup>

Preço acessível em todas as farmácias,  
sem necessidade de cadastro em  
programas de desconto ou quantidade  
mínima de compra<sup>17</sup>

**Referências bibliográficas:** 1. Capuano A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy—focus on alogliptin. Drug Des Devel Ther. 2013;7:989-1001. 2. Del Prato S, Carrasasca R, Wilson C, et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010 Apr;64(5):562-76. 3. Saké T, Nauck M, Sheng D, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2013 Apr;67(4):307-16. 4. Goke B, Gallwitz B, Eriksson JG, et al. Sitagliptin vs. glimepiride as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):475-83. 5. Matthews DR, DeJager S, Ahren B, et al. Sitagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):475-83. 6. Mathews DR, DeJager S, Ahren B, et al. Sitagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):475-83. 7. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35. 8. Sorica EM, Bratt DL, Braunwald E, et al. Sitagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. 9. Galvus<sup>®</sup>. [Bula]. São Paulo: Novartis Biofarmácias S.A. 10. Onglyza<sup>®</sup>. [Bula]. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. 11. Travençolo<sup>®</sup>. [Bula]. São Paulo: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. 12. Januvia<sup>®</sup>. [Bula]. São Paulo: Merck Sharp and Dohme Farmacêutica Ltda. 13. Green JB, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. 14. Zarnad F, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9882):2067-76. 15. Nesina<sup>®</sup>[bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 16. Nesina<sup>®</sup>Met<sup>®</sup>[bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 17. Lista de Preço. Revista ABC Farma. Maio/2015.

**NESINA<sup>®</sup> (alogliptina), USO ADULTO. Apresentações:** comprimidos revestidos de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg. **Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. **Contraindicações:** indivíduos que apresentem histórico de hipersensibilidade à alogliptina ou aos demais componentes da fórmula. **Advertências e precauções:** NESINA<sup>®</sup> não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA<sup>®</sup> deverá ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA<sup>®</sup> com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Categoria "B" de risco para a gravidez. NESINA<sup>®</sup> não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Interações medicamentosas:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **Reações adversas:** monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Pós-comercialização - Frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite aguda, disfunção hepática (incluindo insuficiência), doenças estomatológicas de pele, incluindo síndrome de Stevens- angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg uma vez ao dia. NESINA<sup>®</sup> pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiências renais moderada e grave ajuste de dose é necessário. MS - 1.0639.0266. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NS\_0414\_0115\_VPS.

**CONTRAINDICAÇÃO:** NESINA<sup>®</sup> não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA<sup>®</sup> ou aos demais componentes da fórmula.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

**NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> (alogliptina + cloridrato de metformina), USO ADULTO. USO ORAL. Apresentações:** comprimidos revestidos de 12,5 mg + 500 mg, 12,5 mg + 850 mg ou 12,5 mg + 1.000 mg. **Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, a partir dos 18 anos, com diabetes mellitus tipo 2: que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina isolada; em combinação com a pioglitazone, em pacientes que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazone; em combinação com a insulina, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico. **Contraindicações:** hipersensibilidade à alogliptina, ou outro inibidor de DPP4, à metformina ou aos demais componentes da fórmula; cetoacidose diabética, pré-coma diabético; comprometimentos renais moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina  $< 60$  ml/min); doenças agudas ou crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipoxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo; **Advertências e precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Caso suspeito de acidose metabólica, a administração de NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> não é recomendada em pacientes com comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina  $< 60$  ml/min). Alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave ( $> 9$  na escala de Child-Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes. Como NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva ou epidural ou realização de exames contrastados. Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazone ou insulina, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazone ou insulina quando em associação com NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup>. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> é categoria "B" de risco para a gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Recomenda-se cautela ao se administrar NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> a lactantes. **Interações medicamentosas:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal para alogliptina. A acidose láctica pode ocorrer quando administrada metformina com agentes de contraste iodado ou álcool. A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. **Reações adversas:** monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina. **Posologia e modo de usar:** duas vezes ao dia com uma refeição. A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS - 1.0639.0272. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NM\_0614\_1115\_VPS

**CONTRAINDICAÇÃO:** hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteroides ou simpaticomiméticos.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

**SAC: 0800-7710345**  
www.takedabrasil.com/br

Rua do Estílo Barroco, 721 - 04709-011 - São Paulo - SP.  
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com nosso  
departamento de assuntos científicos ou por meio de nossos representantes.  
Este material é de uso exclusivo médico. Agosto/2016



## Uso de Tirofibana em Laboratório pode Reduzir Ocorrência de não Reperusão Durante Intervenção Coronariana Percutânea Primária. Um Estudo Piloto Randomizado

*In-Lab Upfront Use of Tirofiban May Reduce the Occurrence of No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention. A Pilot Randomized Study*

Igor Matos Lago,<sup>1</sup> Gustavo Caires Novaes,<sup>1</sup> André Vannucchi Badran,<sup>1</sup> Rafael Brolio Pavão,<sup>1</sup> Ricardo Barbosa,<sup>2</sup> Geraldo Luiz de Figueiredo,<sup>1</sup> Moyses de Oliveira Lima Filho,<sup>1</sup> Jorge Luiz Haddad,<sup>1</sup> André Schmidt,<sup>1</sup> José Antônio Marin Neto<sup>1</sup>

Divisão de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP; Hospital São Joaquim,<sup>2</sup> Franca, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Mesmo com abertura da artéria coronária culpada bem sucedida, a reperusão miocárdica nem sempre sucede a intervenção coronariana percutânea primária (ICPP). Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa são usados no tratamento do fenômeno de não reperusão (NR), mas seu papel para preveni-lo não está comprovado.

**Objetivo:** Avaliar o efeito da administração, em laboratório, de tirofibana sobre a incidência de NR em infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST (IAMCSST) tratado com ICPP.

**Métodos:** Pacientes com IAMCSST tratados com ICPP foram randomizados (24 tirofibana e 34 placebo) neste estudo duplo-cego para avaliar o impacto de tirofibana intravenosa sobre a incidência de NR após ICPP de acordo com métodos angiográficos e eletrocardiográfico. Os desfechos do estudo foram: fluxo epicárdico TIMI (grau), grau de fluxo miocárdico (MBG), resolução da elevação do segmento ST < 70% (RST < 70%) aos 90 minutos e 24 horas após ICPP.

**Resultados:** Características antropométricas, clínicas e angiográficas basais eram equilibradas entre os grupos. A ocorrência de fluxo TIMI < 3 não foi significativamente diferente entre os grupos tirofibana (25%) e placebo (35,3%). MBG ≤ 2 não ocorreu no grupo tirofibana, e foi detectado em 11,7% dos pacientes do grupo placebo (p=0,13). RST < 70% ocorreu em 41,6% x 55,8% (p=0,42) aos 90 minutos, e em 29% x 55,9% (p=0,06) em 24 horas nos grupos tirofibana e placebo, respectivamente. NR grave (RST ≤ 30%) ocorreu em 0% x 26,5% (p=0,01) aos 90 minutos, e em 4,2% x 23,5% (p=0,06) em 24 horas nos grupos tirofibana e placebo, respectivamente.

**Conclusão:** Este estudo piloto mostrou uma tendência de redução de NR associada ao uso, em laboratório, de tirofibana em pacientes com IAMCSST tratados com ICPP, e abre caminho para um estudo em escala real que teste essa hipótese. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):403-410)

**Palavras-chave:** Doença Arterial Coronariana; Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea; Complexo Glicoproteico GPIIb IIIa de Plaquetas; Angioplastia.

### Abstract

**Background:** Despite successful opening of culprit coronary artery, myocardial reperfusion does not always follows primary percutaneous coronary intervention (PPCI). Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors are used in the treatment of no-reflow (NR), but their role to prevent it is unproven.

**Objective:** To evaluate the effect of in-lab administration of tirofiban on the incidence of NR in ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treated with PPCI.

**Methods:** STEMI patients treated with PPCI were randomized (24 tirofiban and 34 placebo) in this double-blinded study to assess the impact of intravenous tirofiban on the incidence of NR after PPCI according to angiographic and electrocardiographic methods. End-points of the study were: TIMI-epicardial flow grade; myocardial blush grade (MBG); resolution of ST-elevation < 70% (RST < 70%) at 90min and 24h after PPCI.

**Results:** Baseline anthropometric, clinical and angiographic characteristics were balanced between the groups. The occurrence of TIMI flow < 3 was not significantly different between the tirofiban (25%) and placebo (35.3%) groups. MBG ≤ 2 did not occur in the tirofiban group, and was seen in 11.7% of patients in the placebo group (p=0.13). RST < 70% occurred in 41.6% x 55.8% (p=0.42) at 90min and in 29% x 55.9% (p=0.06) at 24h in tirofiban and placebo groups, respectively. Severe NR (RST ≤ 30%) was detected in 0% x 26.5% (p=0.01) at 90 min, and in 4.2% x 23.5% (p=0.06) at 24h in tirofiban and placebo groups, respectively.

**Conclusion:** This pilot study showed a trend toward reduction of NR associated with in-lab upfront use of tirofiban in STEMI patients treated with PPCI and paves the way for a full-scale study testing this hypothesis. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):403-410)

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention; Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex; Angioplasty. Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: José Antônio Marin Neto •

Rua Dr. João Gomes Rocha, 880 - Apto.201, Edifício Victoria Hill. CEP 14.020-550, Jardim Irajá, Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: jamarin@cardiol.br, marin\_net@yahoo.com

Artigo recebido em 19/01/16; revisado em 18/02/16; aceito em 10/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20160149

## Introdução

Depois de morte súbita, o infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST (IAMCSST) é a segunda apresentação clínica mais grave de doença arterial coronariana (DAC) nos EUA e na Europa.<sup>1,2</sup> Por mais de uma década, a intervenção coronariana percutânea primária (ICPP) foi considerada o tratamento mais apropriado para restaurar o fluxo sanguíneo do miocárdio e, conseqüentemente, ter um impacto favorável na sobrevida.<sup>3</sup> Apesar de o fluxo coronariano epicárdico ser estabelecido na artéria culpada, em uma proporção considerável de pacientes, não ocorre a reperfusão adequada do miocárdio, fato conhecido como fenômeno de não reperfusão (FNR).<sup>4</sup> O FNR exerce uma influência negativa sobre a ICPP;<sup>5</sup> dada à sua associação com uma área de necrose miocárdica mais extensa e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo irreversível mais intensa, os quais são preditores independentes de mortalidade.<sup>6</sup> Várias medidas terapêuticas, incluindo abordagens farmacológicas e aparelhos mecânicos foram utilizados no manejo dos dois principais mecanismos que levam ao FNR, o espasmo microvascular e a embolia distal por fragmentação de placa e coágulos.<sup>7</sup> No entanto, o papel de cada um desses recursos terapêuticos, incluindo o uso dos inibidores da glicoproteína (IGP) IIb/IIIa, ainda é inconcluso, especialmente para a prevenção de FNR. Assim, considerando o atual manejo terapêutico de pacientes com IAMCSST, que inclui terapia antiplaquetária dupla e agentes antitrombóticos, seria apropriada uma investigação sobre o uso em laboratório de um IGP convencionais para diminuir a ocorrência de FNR, especialmente quando stents são implantados, como ocorre na maioria dos países em desenvolvimento. Esse foi o escopo deste estudo piloto randomizado, que comparou a incidência de FNR em pacientes com IAMCSST, tratados com ICPP e tirofibana ou placebo.

## Métodos

De agosto de 2011 a janeiro de 2014, 64 pacientes com IAMCSST, encaminhados pelo sistema de saúde de emergência, foram recrutados em dois hospitais terciários, um em Ribeirão Preto e um em Franca, no estado de São Paulo, Brasil. Os pacientes ou responsáveis assinaram termos de consentimento informado, aprovados pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, responsável pelos dois hospitais participantes no estudo (Processo 2495/2010).

Usando um sistema centralizado de randomização simples, 58 pacientes foram randomizados para receberem infusões intravenosas de tirofibana (n=24), ou placebo (n=34), de forma duplo-cega. Os critérios de inclusão consistiram em: idade  $\geq$  18 anos, dor torácica típica com duração  $\geq$  20 minutos e  $<$  12 horas, elevação do segmento ST  $\geq$  1mm em duas derivações contíguas ou provável bloqueio novo do ramo esquerdo. Seis dos pacientes encaminhados foram excluídos com base nos seguintes critérios de exclusão: choque cardiogênico, infarto do miocárdio prévio na mesma parede ventricular como o evento coronário atual, diátese hemorrágica, coma, disfunção hepática grave ou insuficiência renal grave (creatinina  $>$  3,0 mg/dL), contra-indicações para o uso de ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou heparina,

expectativa de vida  $<$  1 ano, grande cirurgia há menos de 3 meses, acidente vascular cerebral há menos de 30 dias, aneurisma intracraniano prévio ou malformação arteriovenosa, trauma grave há menos de 6 semanas, uso de anticoagulante, incapacidade para dar consentimento informado por escrito.

Imediatamente após a randomização dos pacientes, um enfermeiro preparou as soluções de infusão, as quais não foram identificadas aos demais investigadores. Logo que os pacientes chegaram ao laboratório de cateterismo, placebo ou tirofibana (25mcg/kg) foi administrado por via endovenosa, em *bolus* de 10 mL por 3 minutos. Nos dois tratamentos, volumes iguais foram infundidos por 12 horas, de modo que a tirofibana foi administrada na dose de 0,15mcg/Kg/min. Heparina não fracionada foi administrada em *bolus* na dose de 70U/Kg para os pacientes do grupo da tirofibana, e na dose de 100U/Kg no grupo placebo, pelo mesmo enfermeiro que preparou as soluções. Todos os outros procedimentos clínicos e laboratoriais relacionados à ICPP, tais como medicações, uso de cateter de aspiração de trombo e exames laboratoriais ficaram a critério do intervencionista. O procedimento terapêutico limitou-se à artéria culpada relacionada ao infarto. O FNR foi diagnosticado por avaliação angiográfica do fluxo epicárdico TIMI e fluxo miocárdico (*myocardial blush grade*, MBG), pelo médico responsável durante a ICPP, para avaliar a necessidade de outros medicamentos, incluindo a administração intracoronária de nitroglicerina, adenosina ou verapamil. Após a ICPP, foi realizada uma reavaliação angiográfica a cegas do grau do fluxo epicárdico e de MBG, com consenso de dois intervencionistas experientes. Eles também avaliaram, a cegas, a ocorrência de NR pela análise da resolução da elevação do segmento ST no eletrocardiograma 90 minutos e 24 horas após a ICPP. Em caso de discordância, uma terceira opinião era convocada a fim de se atingir um consenso. Os intervalos de tempo avaliados no estudo incluíram o tempo decorrido do início da dor torácica até a chegada à sala de emergência, tempo desde a dor inicial até a chegada ao laboratório de cateterismo, e duração dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Complicações clínicas e duração da hospitalização também foram registradas.

O tamanho da amostra foi calculado pressupondo-se uma incidência de FNR de 70% no grupo placebo, com base em uma resolução do segmento ST  $>$  70% (sem resolução) aos 90 minutos após a ICPP. A hipótese do estudo foi que, utilizando esse critério, a incidência de NR seria reduzida em 50% no grupo tirofibana, *i.e.*, uma incidência esperada de aproximadamente 35%, com poder de 80% e alfa bicaudal de 0,05. O cálculo resultou em um total de 56 pacientes, com 28 em cada grupo.<sup>8</sup> A análise estatística foi realizada usando o programa STATA.<sup>9</sup> A distribuição normal de cada variável foi analisada pelo teste Shapiro-Wilk; as variáveis com distribuição normal foram descritas em média e desvio padrão (DP), e as variáveis categóricas em valores absolutos e frequência (n) e porcentagem (%). As variáveis contínuas com e sem distribuição normal foram analisadas pelo teste paramétrico teste *t* de Student e teste Mann-Whitney, respectivamente. O teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas. Análise multivariada por regressão logística foi realizada para identificar preditores independentes de resolução do ST pós-ICPP, com as seguintes variáveis

dicotômicas: uso de tirofiban/placebo; tempo de início da ICPP, tempo decorrido desde o início da dor torácica; fluxo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), administração intracoronária de nitrato e adenosina; uso de cateteres para aspiração mecânica de trombos; pós-dilatação do stent durante ICPP. Nível de significância de 0,05 foi usado para todas as comparações.

## Resultados

Dos 64 pacientes incluídos, 6 foram excluídos após randomização – 3 por violações do protocolo, 1 por ausência de lesão culpada, e 1 por choque cardiogênico subsequente. Dos 58 pacientes remanescentes, 34 foram alocados para o grupo placebo e 24 para o grupo tirofiban. As principais características clínicas basais, incluindo uso prévio de medicamentos, foram similares entre os grupos (Tabela 1). Em relação aos 3 pacientes com eventos coronarianos, todos pertenciam ao grupo tirofiban e se submeteram à ICPP prévia ( $p=0,06$ ). O uso de cocaína foi identificado em um paciente do grupo placebo ( $p=0,01$ ). A maioria dos pacientes de ambos os grupos chegou ao laboratório de cateterismo em menos de 6 horas do início dos sintomas (83,3% no grupo tirofiban e 77,6% no grupo placebo), e a maioria foram classificados como classe Killip-Kimball I ou II.

A tabela 2 apresenta aspectos técnicos do procedimento de cateterismo cardíaco pela artéria radial direita em 23 (95,8%) dos pacientes que receberam tirofiban e em 31 (91,2%) dos pacientes que receberam placebo ( $p=1,00$ ). Em 57 pacientes (98,3%), foi introduzido um cateter guia de 6F. Pelo protocolo, todos os pacientes de ambos os grupos

foram tratados com ASA 200 mg e clopidogrel 300 mg antes do início do cateterismo cardíaco. Ventriculografia esquerda com contraste foi realizada no final do procedimento em 44 (75,6%) pacientes, 19 (79,2%) do grupo tirofiban e 25 (73,5%) do grupo placebo. Insuficiência moderada da função sistólica global do ventrículo esquerdo (VE) ocorreu em 15 (60%) pacientes do grupo placebo, contra 5 (26,3%) do grupo tirofiban ( $p=0,03$ ). Não foram observadas outras diferenças angiográficas ao comparar os dois grupos (Tabela 2), incluindo a duração do procedimento de diagnóstico, com média de 16,7 ( $\pm 11,2$ ) minutos no grupo tirofiban e 13,7 ( $\pm 9,8$ ) minutos no grupo placebo ( $p=0,11$ ).

As principais características do procedimento terapêutico são apresentadas na tabela 3. Todos os pacientes submeteram-se às mesmas abordagens arteriais, com os mesmos introdutores utilizados nos procedimentos diagnósticos. Em todos os procedimentos, foram utilizados somente stents metálicos convencionais, com uma taxa similar em ambos os grupos, 1,37 stent/paciente no grupo tirofiban, e 1,29 stent/paciente no grupo placebo ( $p=0,75$ ). ICPP somente com balão foi usado em um paciente apenas, alocado no grupo tirofiban. Uma tendência de maior ocorrência de pós-dilatação do stent foi observada no grupo placebo ( $p=0,06$ ). O tempo decorrido desde a chegada dos pacientes no laboratório de cateterismo até o início da administração intravenosa de tirofiban ou placebo foi similar entre os grupos, 6,26 ( $\pm 3,1$ ) minutos no grupo tirofiban e 8,52 ( $\pm 6,4$ ) minutos no grupo placebo. A frequência de complicações clínicas foi similar entre os grupos: pressão arterial sistólica < 90 mmHg em 5 (20,8%) pacientes do grupo tirofiban, em 5 (14,7%) pacientes do

Tabela 1 - Características basais

	Tirofiban (%) <sup>†</sup>	Placebo (%) <sup>‡</sup>	p
Pacientes	24 (41,4%)	34 (58,6%)	
Idade	59,5 ( $\pm 10,5$ )	58,3 ( $\pm 11,9$ )	(=0,70) <sup>‡</sup>
Homens	19 (79,2%)	30 (88,2%)	(=0,46) <sup>f</sup>
Caucasianos	22 (91,6%)	27 (79,4%)	(=0,28) <sup>f</sup>
IMC $\geq 30$	5 (20,8%)	7 (20,6%)	(=1,00) <sup>f</sup>
Hipertensão	16 (66,6%)	23 (67,6%)	(=0,84) <sup>x</sup>
Fumantes	13 (54,2%)	16 (47,1%)	(=0,79) <sup>x</sup>
Dislipidemia	10 (41,6%)	11 (32,4%)	(=0,58) <sup>x</sup>
História familiar de DAC	5 (20,8%)	12 (35,3%)	(=0,26) <sup>f</sup>
Diabetes	3 (12,5%)	7 (20,6%)	(=0,49) <sup>f</sup>
IECA/BRA	10 (41,6%)	15 (44,1%)	(=1,00) <sup>f</sup>
Hipoglicemiante oral	3 (12,5%)	8 (23,5%)	(=0,33) <sup>f</sup>
Estatinas	6 (25%)	3 (8,8%)	(=0,14) <sup>f</sup>
AAS	2 (8,3%)	4 (11,7%)	(=1,00) <sup>f</sup>
Diuréticos	1 (4,2%)	5 (14,7%)	(=0,38) <sup>f</sup>

IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; p: valor-p; f: valor-p calculado pelo teste exato de Fisher; ‡: valor-p calculado pelo teste t de Student (CI 95% 4,86-7,26); X: valor-p calculado pelo teste qui-quadrado; †: Porcentagem do grupo tirofiban; ‡: porcentagem do grupo placebo.

Tabela 2 – Características do cateterismo diagnóstico

VE/FE	(19 Tirofibana) <sup>†</sup> (%) ∪	(25 Placebo) <sup>‡</sup> (%) ∪	p
< 30%	4 (21,1%)	2 (8%)	(=0,34) <sup>f</sup>
31-40%	5 (26,3%)	15 (60%)	(=0,03) <sup>f</sup>
41-50%	6 (31,5%)	6 (24%)	(=0,73) <sup>f</sup>
Sem Ventriculografia	5 (26,3%)	9 (36%)	(=0,53) <sup>f</sup>
<b>Padrão e grau de obstrução luminal da DAC</b>			
UNIARTERIAL	14 (58,3%)	21 (61,7%)	(=1,00) <sup>f</sup>
BIARTERIAL	7 (29,2%)	8 (23,5%)	(=0,76) <sup>f</sup>
TRIARTERIAL	3 (12,5%)	5 (14,7%)	(=1,00) <sup>f</sup>
100 %	19 (79,2%)	29 (85,3%)	(=0,73) <sup>f</sup>
71 - 99 %	5 (20,8%)	4 (11,7%)	(=0,46) <sup>f</sup>
51 - 70 %	0 (0%)	1 (2,9%)	(=1,00) <sup>f</sup>

VE: ventriculografia esquerda; FE: fração de ejeção; p: valor-p; f: valor-p calculado pelo teste exato de Fisher; ∪: somente para pacientes submetidos à VE; †: porcentagem do grupo tirofibana; ‡: porcentagem do grupo placebo.

grupo placebo (p=0,73); frequência cardíaca > 100bpm em 4 (16,6%) pacientes do grupo tirofibana e em 2 (5,8%) pacientes do grupo placebo (p=0,22); bradiarritmia em 4 (16,6%) pacientes do grupo tirofibana e em 1 (2,9%) do grupo placebo (p=0,15). Um (1,7%) paciente do grupo tirofibana teve parada cardíaca com ressuscitação bem sucedida (p=0,41); hipotensão grave ou choque esteve presente em 3 (12,5%) pacientes do grupo tirofibana e em 2 (5,8%) do grupo placebo (p=0,6); pequeno hematoma no local do acesso venoso, segundo classificação do TIMI, esteve presente em 4 (16,6%) pacientes do grupo tirofibana, e 3 (8,8%) do grupo placebo (p=0,43); AVC hemorrágico ocorreu em 1 paciente do grupo placebo 3 dias após ICPP (p=1,00). A duração do procedimento terapêutico foi similar em ambos os grupos, 31,8 (± 20,2) minutos no grupo tirofibana e 35,41 (± 22,7) minutos no grupo placebo (p=0,47). Aspiração manual de trombo durante o procedimento terapêutico e o uso de outras medicações foram similares em ambos os grupos (Tabela 3).

De acordo com os critérios angiográficos do fluxo sanguíneo epicárdico (fluxo TIMI) < 3, a incidência de NR no final da ICPP não foi diferente entre os grupos: 6 pacientes do grupo tirofibana (25%) e 12 (35,3%) do grupo placebo. Pelos critérios angiográficos do MBG < 2 no final da ICPP, FNR não ocorreu em nenhum paciente do grupo tirofibana, mas foi detectado em 4 pacientes do grupo placebo (11,7%), sem diferença estatisticamente significativa. Pelos critérios do ECG de STR < 70%, o FNR ocorreu em 10 pacientes (41,6%) no grupo tirofibana e 19 pacientes (56%) no grupo placebo aos 90 minutos após a ICPP (p=0,42). Ainda, 7 (29%) dos pacientes do grupo tirofibana e 19 (55,8%) do grupo placebo atingiram o critério para NR em 24 horas (p=0,06). Quando o critério para FNR grave (STR < 30%) foi usado, nenhum paciente do grupo tirofibana e 9 (26,5%) do grupo placebo atingiram esse critério aos 90 minutos, e 1 (4,2%) do grupo tirofibana e 8 (23,5%) do grupo placebo apresentaram FNR grave em 24 horas (p=0,06).

Nenhuma variável, incluindo tratamento com tirofiban e pós-dilatação do stent durante ICPP, teve valor preditivo para a ocorrência de NR.

## Discussão

Apesar da pequena amostra do estudo, a randomização assegurou a homogeneidade entre os dois grupos experimentais para todas as características basais, tais como idade, gênero, obesidade ou sobrepeso, fatores de risco para DAC, uso prévio de medicamentos anti-iscêmicos e antiateroscleróticos. Além disso, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a ida ao laboratório de cateterismo, o grau de disfunção do VE, e outras características que possam influenciar os resultados da ICPP (p.ex. gravidade da DAC, extensão e duração dos procedimentos) foram comparáveis entre os grupos. Somente depressão da fração de ejeção do VE foi mais marcante no grupo placebo, que pode ser reflexo de uma pior condição basal, ou resultado de uma ICPP menos efetiva.

Como esperado, o grau de fluxo coronariano epicárdico pré-ICPP e o grau de fluxo do miocárdio, expressos como TIMI-0 e MBG-0, foram predominantes em ambos os grupos. Em um pequeno número de casos, observamos que a recanalização espontânea da artéria culpada já havia sido iniciada no momento da angiografia diagnóstica.

Considerando o critério angiográfico, o FNR foi diagnosticado em 32,8% dos pacientes, 25% do grupo tirofibana e 38,3% do grupo placebo (fluxo TIMI < 3). Essa incidência de NR é mais alta que a predita na literatura.<sup>5,6</sup> Por outro lado, pelo critério angiográfico de reperfusão do miocárdio (MBG < 2), FNR foi detectado em apenas 7,8% dos pacientes (todos do grupo placebo), incidência similar à relatada em estudos prévios<sup>10,11</sup> Apesar de essas diferenças entre grupos não terem atingido significância estatística, elas mostram uma tendência para um melhor resultado da ICPP no grupo tratado com tirofiban, o que difere de achados prévios.<sup>12</sup> Ainda, esses resultados confirmam que

Tabela 3 – Características do procedimento terapêutico

ICPP	Tirofibana (%) <sup>†</sup>	Placebo (%) <sup>Ω</sup>	p
Stent direto	7 (29,2%)	14 (41,2%)	(=0,41) <sup>f</sup>
Pré-dilatação	17 (70,8%)	20 (58,8%)	(=0,41) <sup>f</sup>
Pós-dilatação	1 (4,2%)	8 (23,5%)	(=0,06) <sup>f</sup>
Pressão máxima no stent	13,4 ±2,1 u	13,8±2,4	(=0,10) <sup>Σ</sup>
≤ 12	16 (20,%) u	10 (12,9%)u	(=0,03) <sup>f</sup>
13 a 15	11 (37,9%) u	22 (52,4%)u	(=0,18) <sup>f</sup>
≥16	6 (7,8%) u	12 (15,6%)u	(=0,42) <sup>f</sup>
<b>Terapia do nr</b>			
Nitroglicerina	7 (29,2%)	13 (38,2%)	(=0,58) <sup>f</sup>
Adenosina	3 (12,5%)	10 (29,4%)	(=0,21) <sup>f</sup>
Aspiração manual do trombo	4 (16,6%)	7 (20,6%)	(=1,00) <sup>f</sup>

ICPP: intervenção coronariana percutânea primária; NR: não reperfunção; p: valor-p; Σ: valor-p calculado pelo teste Mann-Whitney; f: valor-p calculado pelo teste exato de Fisher; u: número de valores enviados somente para pacientes submetidos à VE; †: porcentagem de pacientes do grupo tirofibana; Ω: porcentagem de pacientes do grupo placebo.

análises angiográficas são capazes de detectar apenas em parte a ocorrência de FNR. Quando o critério eletrocardiográfico para FNR (STR < 70%) foi usado, a primeira análise aos 90 minutos levou ao diagnóstico de FNR em 29 (50%) pacientes, 10 (41,6%) no grupo tirofibana, e 10 (55,8%) no grupo placebo; e a segunda análise em 24 horas levou ao diagnóstico de FNR em 26 pacientes (45%), 7 (29,2%) no grupo tirofibana, e 19 (56%) no grupo placebo. As diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas, mas houve uma tendência à redução da incidência de NR no grupo tirofibana (p=0,06). Quando a gravidade do FNR foi avaliada considerando um STR < 30%, FNR grave não foi detectado no grupo tirofibana aos 90 minutos, mas ocorreu em 9 (26,5%) pacientes do grupo placebo aos 90 minutos (p=0,01). Além disso, em 24 horas, FNR grave esteve presente em 1 (4,2%) paciente que recebeu tirofibana e em 8 (23,5%) pacientes que receberam placebo (p=0,06). Esses achados também corroboram uma possível redução de FNR quando a tirofibana é administrada precocemente durante a ICPP para pacientes com IAMCSST nas primeiras 12 horas de início dos sintomas.

Além disso, as diferenças na incidência de NR entre os grupos não estavam relacionadas a aspectos técnicos do procedimento de ICPP, tais como características dos instrumentos (balões, stents, e outros), ou estratégias e duração da terapia,<sup>12,13</sup> que podem afetar a ocorrência de NR por embolia distal, uma vez que esses parâmetros não foram diferentes entre os grupos. Aspiração manual de trombo foi realizada com mais frequência no grupo placebo; esse fato, no entanto, pode indicar apenas que o procedimento tenha sido realizado a critério do operador (que desconhecia a solução de infusão), uma vez que a execução desse procedimento não estava estabelecida no protocolo.

Nossa amostra foi calculada com base em um ensaio clínico e uma metanálise, que relataram que somente 35% dos pacientes com IAMCSST tratados com ICPP alcançariam ótima perfusão do epicárdio e do miocárdio, i.e., fluxo TIMI 3, MBG 2 ou 3 e STR > 70%, quando os critérios angiográficos

e eletrocardiográficos são considerados em conjunto. Nossos achados corroboram a necessidade do uso mais integrado e complementar de todos os critérios diagnósticos para NR.<sup>7,14,15</sup> De fato, as diferenças de STR entre as análises no tempo 90 minutos e 24 horas demonstram que o NR exibe um comportamento temporal dinâmico, com possível piora do quadro em um momento mais tardio, como ocorrido com um dos pacientes do grupo tirofibana.

A menor incidência de NR em nossa amostra em comparação com os estudos em que nossa hipótese foi baseada pode ser devido ao fato de a terapia antiplaquetária dupla não ser ainda uma prática clínica amplamente realizada. Nossos resultados são consistentes com os achados de outros estudos que mostraram que a terapia antiplaquetária dupla como um manejo pré-ICPP de rotina foi superior isolado ao AAS na prevenção de desfechos clínicos graves em pacientes com IAMCSST.<sup>16,17</sup>

Os resultados do presente estudo estão também de acordo com os do registro norte americano de mais de 300.000 pacientes com IAMCSST tratados com ICPP, relatando uma frequência de NR de somente 2,3% de acordo com o critério angiográfico TIMI. Importante destacar que o IGP foi usado em mais de 70% desses pacientes.<sup>18</sup> Por outro lado, estudos com abciximab que mostraram um benefício na mortalidade e reinfarto em comparação a placebo foram realizados quando a terapia antiplaquetária dupla ainda não havia sido adotada na rotina,<sup>19,20</sup> e estudos mais recentes usando IGP de baixo peso molecular relataram resultados similares.<sup>12</sup>

A variabilidade da incidência e gravidade de NR relatada em vários estudos pode ser devido também ao uso de apenas um dos dois critérios angiográficos existentes. Além disso, há discordâncias entre critérios angiográficos e eletrocardiográficos, como encontramos no presente estudo.<sup>11</sup> Para a avaliação da reperfunção miocárdica após a ICPP, STR inadequado pode ser considerado um critério mais confiável que o angiográfico, por carregar informação prognóstica

**Tabela 4 - Avaliação da reperfusão alcançada pela ICPP**

GRAUS TIMI/MBG	Tirofibaná (%) <sup>†</sup>	Placebo (%) <sup>Ω</sup>	p
<b>TIMI PRÉ-ICPP</b>			0-2 x 3
0	22 (91,6%)	29 (85,3%)	(=1,00) <sup>f</sup>
1	0(0%)	1 (2,9%)	
2	2 (8,3%)	2(5,8%)	
3	0(0%)	2 (5,8%)	
<b>TIMI PÓS-ICPP</b>			0-2 x 3
0	0(0%)	0(0%)	(=0,40) <sup>f</sup>
1	0(0%)	1 (2,9%)	
2	6 (25%)	12 (35,3%)	
3	18 (75%)	21 (61,7%)	
<b>MBG PRÉ-ICPP</b>			0-1 x 2-3
0	22 (91,6%)	29 (85,3%)	(=1,00) <sup>f</sup>
1	0 (0%)	2 (5,8%)	
2	2 (8,3%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	3 (8,8%)	
<b>MBG POST-PPCI</b>			0-1 x 2-3
0	0 (0%)	0 (0%)	(=0,13) <sup>f</sup>
1	0(0%)	4 (11,7%)	
2	11 (45,8%)	10 (29,4%)	
3	13 (54,2%)	20 (58,8%)	
ECG/STR	90 min	90 min	
No STR (≤30%)	0(0%)	9(26,5%)	(=0,01) <sup>f</sup>
STR (71-100%)	14 (58,3%)	15 (44,1%)	(=0,42) <sup>f</sup>
ECG/STR	24h	24h	
No STR (≤30%)	1(4,2%)	8 (23,5%)	(=0,06) <sup>f</sup>
STR (71-100%)	17 (71%)	15 (44,1%)	(=0,06) <sup>f</sup>

TIMI: trombólise no infarto do miocárdio (*Thrombolysis in myocardial infarction*) segundo o grupo de estudo TIMI (1985); MBG: grau de opacificação do miocárdio segundo o grupo de estudo Zwolle Myocardial Infarction Study Group (VAN'T HOF AW,1998); ICPP: Intervenção coronariana percutânea primária; ECG: eletrocardiograma; RST: resolução da elevação do segmento ST; No STR: número da resolução da elevação do segmento ST; f: comparação TIMI 0 e 1 versus TIMI 2 e 3, MBG 0 e 1 versus MBG 2 e 3, e pacientes com e sem RST aos 90 minutos e em 24 horas pelo teste exato de Fisher; T: valor-p calculado pelo teste t de Student (IC 95%,0,32-31,28); †: porcentagem de pacientes do grupo Tirofibaná; Ω: porcentagem de pacientes do grupo placebo.

inerente.<sup>21</sup> Apesar de que na maioria dos estudos que avaliaram NR com critério STR, somente uma análise tenha sido realizada após 1 hora pós-tratamento,<sup>22,23</sup> nós também analisamos STR em 24 horas, considerando que NR é um fenômeno dinâmico em uma proporção considerável de pacientes. É importante enfatizar que as análises de FNR foram realizadas praticamente sem custo adicional, diversamente dos exames de ressonância magnética, cintilografia miocárdica, e ecocardiografia com doppler para avaliar reperfusão do miocárdio na área infartada.

Em conclusão, os resultados deste estudo piloto sugerem que o uso em laboratório de tirofibaná em pacientes com IAMCSST antes da ICPP pode reduzir a ocorrência e gravidade de NR. Além disso, fornecem dados para um estudo que avalie o papel de ICPs na prevenção de NR e redução de desfechos

clínicos graves. O papel dos inibidores IIb/IIIa precisa ainda ser esclarecido em pacientes tratados com novos antagonistas do receptor P2Y12, tais como prasugrel e ticagrelor, possivelmente em administração em bolus para reduzir o risco de sangramento e reduzir o risco trombótico durante a baixa efetividade inicial dos regimes antiplaquetários. Cangrelor, um inibidor recentemente aprovado, poder ser uma opção valiosa nesse contexto, devido ao pronto início e rápida depuração de seu efeito antiplaquetário.<sup>24</sup>

#### Limitações

Reconhecemos que o estudo possui várias limitações, a exemplo do pequeno tamanho amostral. Por esse motivo, mesmo com a randomização simples, um grupo (placebo)

resultou maior que o outro grupo (intervenção). Além disso, deixamos a critério do operador o uso de recursos como a aspiração manual de trombo, realizada em 11 pacientes. Segundo, nós não medimos enzimas cardíacas séricas para avaliar a ocorrência de necrose miocárdica. Terceiro, apesar de stents farmacológicos serem considerados a primeira escolha em ICPP, somente stents metálicos não-farmacológicos eram disponíveis em nossas instituições, embora não haja evidências de que comprometam os resultados a curto prazo. Finalmente, não avaliamos os dados clínicos dos pacientes após alta hospitalar, uma vez que tal acompanhamento foi realizado pelos médicos que os encaminharam às instituições.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lago IM, Figueiredo GL, Lima Filho MO, Marin Neto JA; Obtenção de dados: Lago IM, Novaes GC, Badran AV, Pavão RB, Barbosa R, Figueiredo GL, Lima Filho MO, Haddad JL, Marin Neto JA; Análise e interpretação dos dados: Lago IM, Novaes

GC, Figueiredo GL, Lima Filho MO, Marin Neto JA; Análise estatística: Lago IM, Lima Filho MO, Schmidt A, Marin Neto JA; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lago IM, Lima Filho MO, Marin Neto JA; Obtenção de financiamento: Lago IM, Barbosa R, Lima Filho MO, 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

Este artigo é parte da tese de Doutorado de Igor Matos Lago pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

## Referências

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
2. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder, Knot J, Aaberge L, et al; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943-57.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CI. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
4. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Cath Cardiovasc Interv*. 2008;72(7):950-7.
5. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I. Effect of no reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):442-5.
6. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Pache J, et al. Predictive factors and impact of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Cath Cardiovasc Intervent*. 2010;3(1):27-33.
7. Nicoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):281-92.
8. Pocock ST. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: John Wiley and Sons; 1983. p. 129-30.
9. STATA CORP. *Stata. Release 13 Statistical Software*. College Station TX: Stata Corp LP; 2013.
10. Van't Hof AW, Liem A, Surypranata H, Hoorntje JCA, Jan De Boer M, Zijlstra F. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6.
11. Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, Roe MT, Harrington RA, Murphy SA. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1362-7.
12. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits From Small Molecule Administration as Compared With Abciximab Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(18):1668-73.
13. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):373-82.
14. Burzotta F, Testa L, Giannico F, Biondi-Zoccai GGL, Trani C, Romagnoli E, et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2008;123(3):313-21.
15. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications trial. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1215-23.
16. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: the randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
17. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294(10):1224-32.
18. Harrison RW, Aggarwal A, Fang-Shu O, Lloyd WK, Klein LW, Rumsfeld JS. Incidence and Outcomes of No-Reflow Phenomenon During Percutaneous Coronary Intervention Among Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):178-84.

19. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759-65.
20. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patient's data with long-term follow-up. *Eur Heart J*. 2007;28(4):443-9.
21. De Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1283-94.
22. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110(21):e506-10.
23. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, MacLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26(7):667-74.
24. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, et al; CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981-92.

## Função Atrial em Pacientes com Câncer de Mama Após tratamento com Antraciclina

*Atrial Function in Patients with Breast Cancer After Treatment with Anthracyclines*

Yalin Tolga Yaylali,<sup>1</sup> Ahmet Saricopur,<sup>1</sup> Mustafa Yurtdas,<sup>2</sup> Hande Senol,<sup>3</sup> Gamze Gokoz-Dogu<sup>4</sup>

Pamukkale University Faculty of Medicine, Cardiology Denizli;<sup>1</sup> Balikesir Sevgi Hospital;<sup>2</sup> Pamukkale University Dept of Biostatistics;<sup>3</sup> Pamukkale University Medical Oncology<sup>4</sup> – Turquia

### Resumo

**Fundamento:** Atraso eletromecânico atrial (AEA) é utilizado para prever fibrilação atrial, medido pela ecocardiografia.

**Objetivos:** O propósito deste estudo era verificar o AEA e a função mecânica após quimioterapia com antraciclina.

**Métodos:** Cinquenta e três pacientes com câncer de mama ( $48 \pm 8$  anos) que receberam  $240 \text{ mg/m}^2$  de adriamicina,  $2400 \text{ mg/m}^2$  de ciclofosfamida, e  $960 \text{ mg/m}^2$  de paclitaxel foram incluídas neste estudo retrospectivo, além de 42 indivíduos saudáveis ( $47 \pm 9$  anos). Medidas ecocardiográficas foram realizadas por aproximadamente  $11 \pm 7$  meses (média de 9 meses) após tratamento com antraciclina.

**Resultados:** AEA esquerdo intra-atrial ( $11,4 \pm 6,0$  vs.  $8,1 \pm 4,9$ ,  $p=0,008$ ) e AEA interarterial ( $19,7 \pm 7,4$  vs.  $14,7 \pm 6,5$ ,  $p=0,001$ ) foram prolongados; Volume de esvaziamento passivo e fracionamento de AE diminuíram ( $p=0,0001$  e  $p=0,0001$ ); Volume de esvaziamento ativo e fracionamento de AE ( $p=0,0001$  e  $p=0,0001$ ); Tempo de aceleração mitral A ( $0,8 \pm 0,2$  vs.  $0,6 \pm 0,2$ ,  $p=0,0001$ ) e de desaceleração de onda-E mitral ( $201,2 \pm 35,6$  vs.  $163,7 \pm 21,8$ ,  $p=0,0001$ ) aumentarão; Razão mitral E/A ( $1,0 \pm 0,3$  vs.  $1,3 \pm 0,3$ ,  $p=0,0001$ ) e mitral Em ( $0,09 \pm 0,03$  vs.  $0,11 \pm 0,03$ ,  $p=0,001$ ) diminuirão; Razão mitral Am ( $0,11 \pm 0,02$  vs.  $0,09 \pm 0,02$ ,  $p=0,0001$ ) e mitral E/Em ( $8,8 \pm 3,2$  vs.  $7,6 \pm 2,6$ ,  $p=0,017$ ) aumentaram nos pacientes.

**Conclusões:** Em pacientes com câncer de mama após terapia com antraciclina: intervalos eletromecânicos intra-atriais esquerdos, intra-atriais foram prolongados. A função diastólica foi prejudicada. O relaxamento ventricular esquerdo foi prejudicado, e a condução elétrica atrial esquerda pode estar contribuindo para o desenvolvimento de arritmias atriais. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):411-419)

**Palavras-chave:** Função Atrial; Arritmias Cardíacas; Neoplasia da Mama Unilaterais; Antraciclina; Quimioterapia; Cardiotoxicidade.

### Abstract

**Background:** Atrial electromechanical delay (EMD) is used to predict atrial fibrillation, measured by echocardiography.

**Objectives:** The aim of this study was to assess atrial EMD and mechanical function after anthracycline-containing chemotherapy.

**Methods:** Fifty-three patients with breast cancer ( $48 \pm 8$  years old) who received  $240 \text{ mg/m}^2$  of Adriamycin,  $2400 \text{ mg/m}^2$  of cyclophosphamide, and  $960 \text{ mg/m}^2$  of paclitaxel were included in this retrospective study, as were 42 healthy subjects ( $47 \pm 9$  years old). Echocardiographic measurements were performed  $11 \pm 7$  months (median 9 months) after treatment with anthracyclines.

**Results:** Left intra-atrial EMD ( $11.4 \pm 6.0$  vs.  $8.1 \pm 4.9$ ,  $p=0.008$ ) and inter-atrial EMD ( $19.7 \pm 7.4$  vs.  $14.7 \pm 6.5$ ,  $p=0.001$ ) were prolonged; LA passive emptying volume and fraction were decreased ( $p=0.0001$  and  $p=0.0001$ ); LA active emptying volume and fraction were increased ( $p=0.0001$  and  $p=0.0001$ ); Mitral A velocity ( $0.8 \pm 0.2$  vs.  $0.6 \pm 0.2$ ,  $p=0.0001$ ) and mitral E-wave deceleration time ( $201.2 \pm 35.6$  vs.  $163.7 \pm 21.8$ ,  $p=0.0001$ ) were increased; Mitral E/A ratio ( $1.0 \pm 0.3$  vs.  $1.3 \pm 0.3$ ,  $p=0.0001$ ) and mitral Em ( $0.09 \pm 0.03$  vs.  $0.11 \pm 0.03$ ,  $p=0.001$ ) were decreased; Mitral Am ( $0.11 \pm 0.02$  vs.  $0.09 \pm 0.02$ ,  $p=0.0001$ ) and mitral E/Em ratio ( $8.8 \pm 3.2$  vs.  $7.6 \pm 2.6$ ,  $p=0.017$ ) were increased in the patients.

**Conclusions:** In patients with breast cancer after anthracycline therapy: Left intra-atrial, inter-atrial electromechanical intervals were prolonged. Diastolic function was impaired. Impaired left ventricular relaxation and left atrial electrical conduction could be contributing to the development of atrial arrhythmias. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):411-419)

**Keywords:** Atrial Function; Arrhythmias, Cardiac; Unilateral Breast Neoplasms; Anthracyclines; Drug Therapy; Cardiotoxicity.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Yalin Tolga Yaylali •

Universidade Pamukkale, Departamento de Cardiologia. Çamlaralti Mah. Fakülte Cad. No13 Kinikli. Postal Code 20070, Denizli – Turquia

E-mail: yaylalimd@gmail.com

Artigo recebido em 11/01/16; revisado em 22/07/16; aceito em 29/07/16.

DOI: 10.5935/abc.20160146

## Introdução

As antraciclina (AC), que são um componente chave de muitos esquemas de quimioterapia, são, claramente, os agentes quimioterápicos mais cardiotoxicos, produzindo disfunções e arritmias ventriculares esquerdas.<sup>1</sup> As anormalidades do sistema de condução atrial exercem um papel importante na gênese de arritmias atriais reentrantes. O volume e função mecânica do átrio esquerdo (AE) foram recentemente identificados como possíveis indicadores de disfunções e arritmias cardíacas.<sup>2,3</sup> Os atrasos eletromecânicos intra- e inter-atriais são características eletrofisiológicas bem conhecidas do átrio propenso a fibrilação.<sup>4</sup> A ecocardiografia é uma técnica sensível e reproduzível para a avaliação de características atriais mecânicas e eletromecânicas.<sup>5,6</sup> Foi observado que o atraso atrial eletromecânico foi prolongado em pacientes com fibrilação atrial paroxística não reumática, obesidade, hipertireoidismo e doença celíaca.<sup>7-10</sup> A fisiopatologia e preditores de arritmias após o tratamento com AC são mal definidas. A hipótese do presente estudo é que as características atriais mecânicas e eletromecânicas podem ser afetadas em pacientes tratados com AC. Portanto, buscamos avaliar as características atriais mecânicas e eletromecânicas em pacientes após a administração de quimioterapia com antraciclina e compará-las com controles saudáveis para então avaliar sua relação com parâmetros de função ventricular esquerda sobre ecocardiografia.

## Métodos

### População do estudo

A concepção do estudo foi retrospectiva. Cinquenta e três mulheres com câncer de mama foram selecionadas a partir de pacientes consecutivas que receberam 240 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina, 2400 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, e 960 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel na nossa instituição entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2013. Uma análise de poder foi realizada antes do estudo. Conformemente, quando um estudo de referência foi considerado, 28 indivíduos (14 em cada grupo) tiveram resultado em 95% de confiança e 90% de poder. Incluímos 95 indivíduos (53 pacientes e 42 controles) no estudo em questão. A análise de poder mostrou que nossos resultados, quando examinados para valores inter-atriais de AEA, atingiram 95% de confiança e 94% de poder. Estas mulheres passaram por um exame ecocardiográfico extensivo antes do tratamento, o que mostrou funções sistólicas e diastólicas verdadeiramente normais de VE. O grupo de controle, composto por 42 funcionárias do escritório do sexo feminino, saudáveis, pareadas por idade e sexo. Os critérios para exclusão foram doença cardíaca isquêmica, doença cardíaca valvular moderada a severa, insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, disfunção sistólica e/ou diastólica, fibrilação atrial, bloqueio de ramo, anormalidades de condução atrioventricular no eletrocardiograma, insuficiência renal crônica ou aguda, doença do tecido colágeno, disfunção da tireoide, desequilíbrio eletrolítico, doença pulmonar, anemia, doença hepática crônica,

histórico prévia de radioterapia, expectativa de vida < 1 ano, e imagem ecocardiográfica insuficiente. Nenhuma participante estava tomando quaisquer antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina, e antipsicóticos. A frequência cardíaca, a pressão sanguínea e bioquímica de rotina foram medidas em todas as participantes. Um teste de tolerância a exercícios foi realizado em todas as participantes, para excluir portadoras de doença cardíaca isquêmica. Um total de 750 mulheres com câncer de mama foi examinado, para verificar sua elegibilidade para nosso estudo.

O Comitê de Revisão de Ética Médica da instituição aprovou o protocolo do estudo (número de registro: 60116787-020/7763, data de emissão: 06/02/2014). Foi obtido o consentimento informado de todas as participantes. O protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1975.

### Ecocardiografia transtorácica

Exames ecocardiográficos foram realizados utilizando um dispositivo de ecocardiografia Vivid-7, com uma sonda de 2,5-4 MHz (GE VingmedUltrasound, Horten, Noruega). Todas as participantes foram examinadas na posição de decúbito lateral esquerdo no modo 2-D, Doppler pulsado e fluxo a cores, e ecocardiografia Doppler tecidual. O registro contínuo do eletrocardiograma foi realizado durante o exame. A fração de ejeção do VE foi obtida através de visualizações apicais de duas ou quatro câmaras através do método de Simpson modificado. De modo a obter velocidades máximas de enchimento, o volume de amostragem de Doppler pulsado foi posicionado entre as pontas dos folhetos da válvula mitral do apical de quatro câmaras. Os perfis de velocidades de velocidade miocárdica dos anéis mitrais laterais e septais foram obtidos. As medições Doppler teciduais foram obtidas através do posicionamento do volume de amostragem na junção do anel mitral e do septo, e parede lateral. Todas as medições foram registradas como uma média de 3 ciclos cardíacos. Os volumes atriais esquerdos (VAE) foram obtidos a partir de apical de quatro câmaras através do método de discos e indexados para área de superfície corporal (ASC). As medições de VAE foram realizadas na abertura da válvula mitral (máxima, Vmax), início da sístole auricular (onda P no eletrocardiograma, Vp) e o fechamento da válvula mitral (mínima, Vmin) (Figura 1 A-C). Os seguintes parâmetros de função de esvaziamento AE foram calculados: volume de esvaziamento passivo de AE = Vmax-Vp, fração de esvaziamento passivo de AE = (Vmax-Vp)/Vmax, volume de esvaziamento ativo de AE = Vp-Vmin, fração de esvaziamento ativo de AE = (Vp-Vmin)/Vp.<sup>10</sup> Todos os volumes foram indexados a ASC e expressos em ml/m<sup>2</sup>. O acoplamento eletromecânico atrial (PA) foi definido como o intervalo de tempo a partir do início da onda P no eletrocardiograma de superfície até o início da onda diastólica tardia (onda Am). O PA foi obtido a partir do anel mitral lateral (PA lateral), anel mitral septal (PA do septo) e anel tricúspide ventricular direito (PA tricúspide) (Figura 2 A-C). Os valores foram calculados como média ao longo de 3 batimentos

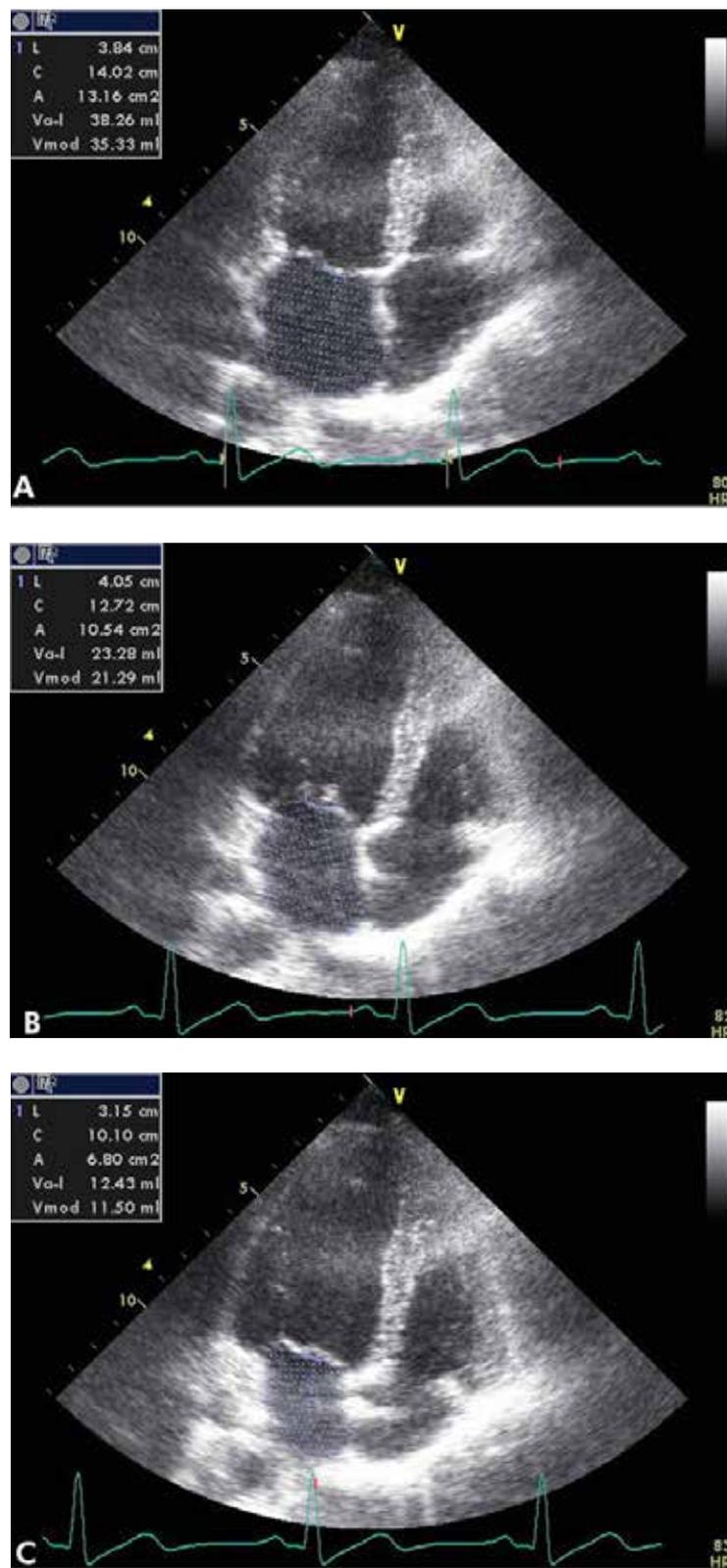


Figura 1 – Os volumes são medidos em visualizações de A4C através de Echo 2D na abertura da válvula mitral (A), no início da sístole atrial (B), e no fechamento da válvula mitral (C).

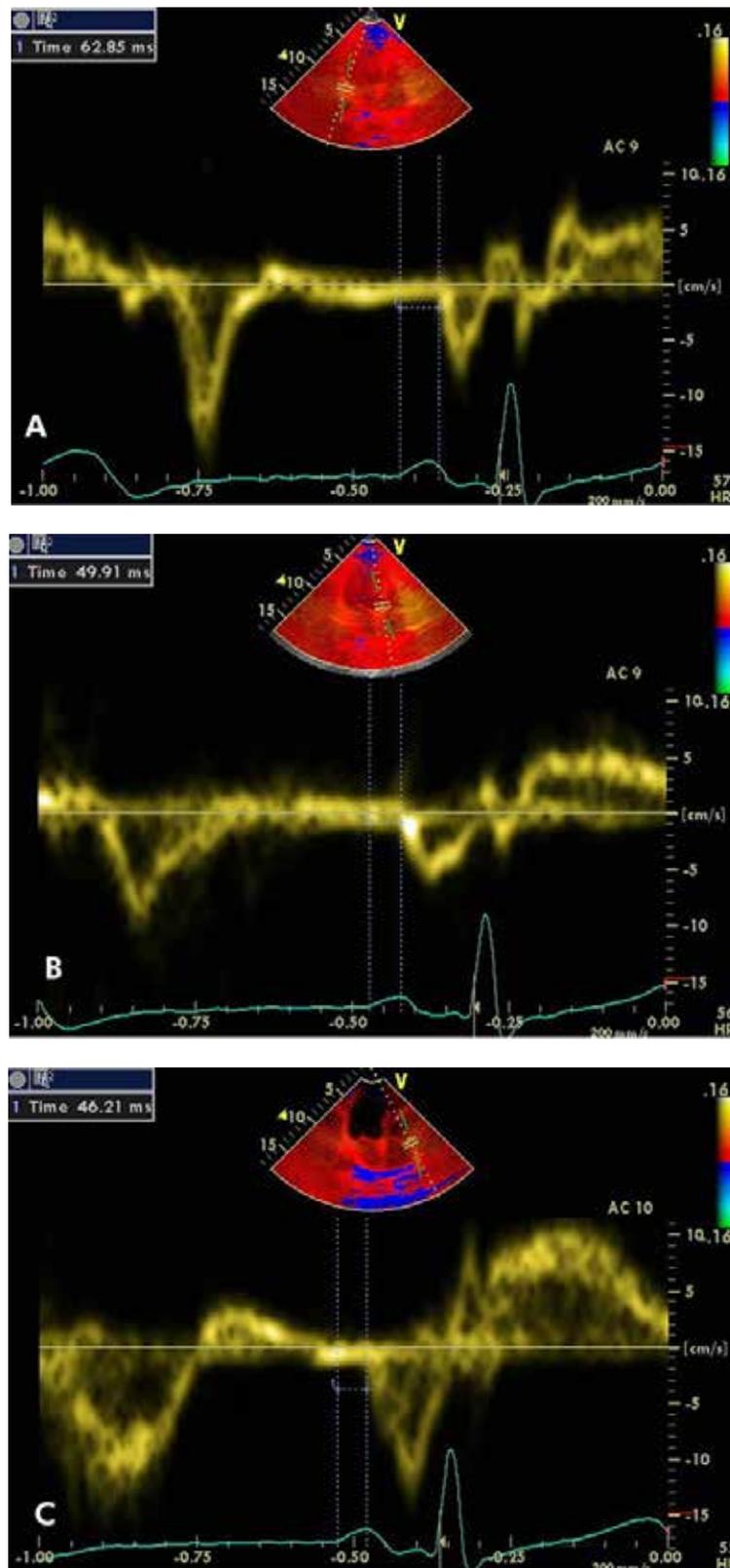


Figura 2 – As medições do intervalo de tempo a partir do início da onda P até o começo da onda Am (PA) são obtidas no anel mitral lateral (A), anel mitral septal (B) e anel da tricúspide RV (C).

consecutivos. A diferença entre o PA lateral e o PA tricúspide foi definida como o atraso eletromecânico interarterial, a diferença entre o PA lateral e o PA do septo foi definida como o atraso eletromecânico intra-atrial esquerdo, e a diferença entre o PA do septo e o PA tricúspide foi definida como o atraso eletromecânico intra-atrial direito.<sup>10</sup>

### Reprodutibilidade

Um operador experiente, cego às características clínicas e laboratoriais dos participantes, analisou todos os dados ecocardiográficos. A variabilidade do intraexaminador foi avaliada em 30 indivíduos aleatoriamente selecionados de ambos os grupos, através da repetição das medições. As medições foram repetidas com uma semana de separação. Apenas um leitor conduziu esta análise. Foi permitido que o leitor selecionasse a melhor medição a cada vez, e foi cego para as medições anteriores. A variabilidade do intraexaminador foi calculada como a diferença entre duas medições da mesma paciente por um único cardiologista dividida pelo valor médio.

### Análise estatística

As variáveis categóricas são expressas como porcentagens e variáveis contínuas como média  $\pm$  desvio padrão e mediano com valores mínimos-máximos. As variáveis contínuas foram comparadas entre grupos utilizando testes t independentes (para variáveis normalmente distribuídas), ou um teste de Mann-Whitney U (para variáveis não distribuídas normalmente). Os dados categóricos foram comparados

com o teste do qui-quadrado. Uma análise de regressão linear múltipla foi usada para identificar os preditores independentes do comprometimento da função mecânica e atrasos eletromecânicos de AE. Os valores  $p < 0,05$  foram considerados como indicando significância estatística. Todas as análises foram realizadas utilizando a versão 15.0 do SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL).

### Resultados

Os achados clínicos e ecocardiográficos das pacientes (53 mulheres,  $48 \pm 8$  anos) e controles (42 mulheres,  $47 \pm 9$  anos) estão listados na Tabela 1. Nenhuma das pacientes havia desenvolvido complicações cardíacas, incluindo fibrilação atrial. As idades, pesos, índice de massa corporal, área de superfície corporal, pressões sanguíneas sistólicas e diastólicas, frequência cardíaca e FE do VE eram similares nos dois grupos. A duração média de tempo decorrido a partir da conclusão da quimioterapia até a realização da ecocardiografia foi de  $11 \pm 7$  meses (uma média de 9 meses). A velocidade da onda-A mitral, o tempo de desaceleração da onda-E, as velocidades Am, e a razão de E/Em eram significativamente mais altas nos pacientes. As velocidades Em mitrais e a razão de E/A eram significativamente mais baixas nos pacientes. Os outros parâmetros convencionais ecocardiográficos, como FE do VE, grossura da PP e do SI, diâmetro do AE, DDFVE, DSFVE, e valores arteriais pulmonares sistólicos estavam dentro das faixas de referência normais, sem diferenças significativas entre os dois grupos (dados não-fornecidos).

Tabela 1 – Características dos indivíduos do teste

	Pacientes (n=53)		Controles (n=42)		Valor de p
	Média $\pm$ DP	Méd. (Min. – Máx.)	Média $\pm$ DP	Méd. (Min. – Máx.)	
<b>Características demográficas e clínicas</b>					
Idade, anos	$48 \pm 8$	49(29 - 65)	$46 \pm 9$	47(30 - 65)	0,419
Índice de Massa Corporal, kg/m <sup>2</sup>	$23,98 \pm 2,41$	23,8 (19,5 – 28,1)	$23,72 \pm 2,33$	23,8 (20,3 – 28,5)	0,603
Área de superfície corporal, m <sup>2</sup>	$1,77 \pm 0,14$	1,8(1,5 – 2,1)	$1,74 \pm 0,13$	1,7(1,5 – 2,1)	0,142
Pressão arterial sistólica, mmHg	$118 \pm 9$	120 (100 – 135)	$120 \pm 9$	120 (100 – 135)	0,396
Pressão sanguínea diastólica, mmHg	$71 \pm 5$	70 (60 – 85)	$73 \pm 5$	73 (60 – 85)	0,064
Frequência cardíaca, batimentos /min	$72 \pm 11$	70 (64-90)	$74 \pm 11$	72 (62-88)	0,104
Fração de ejeção de VE, %	$63 \pm 5$	63 (49 - 74)	$64 \pm 5$	62(57-78)	0,958
<b>Efeito da quimioterapia sobre os parâmetros de Doppler</b>					
Velocidade de Mitral E, m/s	$0,8 \pm 0,2$	0,8 (0,5-1,1)	$0,8 \pm 0,2$	0,7 (0,4-1,2)	0,223
Velocidade de Mitral A, m/s	$0,8 \pm 0,2$	0,8 (0,5-1,2)	$0,7 \pm 0,2$	0,6 (0,4-1,0)	0,0001*
Tempo de desaceleração de mitral E, m/s	$201,3 \pm 35,6$	196,3 (126-291,1)	$163,7 \pm 21,8$	166,2 (109,9-203,7)	0,0001*
Razão Mitral E/A	$1,0 \pm 0,3$	0,9 (0,5-1,9)	$1,3 \pm 0,3$	1,3 (0,7-2,3)	0,0001*
Média Em Mitral, m/s	$0,09 \pm 0,03$	0,09 (0,05-0,16)	$0,11 \pm 0,03$	0,11 (0,05-0,2)	0,001*
Média Am Mitral, m/s	$0,11 \pm 0,02$	0,11(0,06 – 0,14)	$0,09 \pm 0,02$	0,09 (0,06-0,12)	0,0001*
Razão Mitral E/Média Em	$8,8 \pm 3,2$	8,7 (3,9-23,1)	$7,6 \pm 2,6$	7,1 (4,1-16,8)	0,017*

\*  $p < 0,05$  estatisticamente significante; DP: desvio padrão; Méd: média; Min-Máx: valores Mínimos - Máximos

### Funções mecânicas do átrio esquerdo

As medições de volume dos indivíduos do estudo são fornecidas na Tabela 2. O volume máximo, Vp, volume de esvaziamento e fracionamento ativo de AE (VEAAE) diminuíram significativamente nos pacientes. O volume de esvaziamento e fracionamento passivo de AE (VEFPAE) diminuíram significativamente nos pacientes. O tempo de desaceleração da onda-E mitral foi fracamente associado com a fração de esvaziamento passivo de AE (FEPAE), o volume de esvaziamento ativo de AE e a fração. A função do reservatório e o esvaziamento total de AE não alteraram nos pacientes (dados não-fornecidos).

### Acoplamento eletromecânico atrial

Os intervalos do acoplamento eletromecânico atrial medidos em diferentes locais são fornecidos pela Tabela 3. Os atrasos eletromecânicos de PA lateral, interarterial, e intra-atrial esquerdo foram significativamente mais altos nos pacientes. Entretanto, o PA do septo, o PA tricúspide e os atrasos eletromecânicos intra-atriais direitos não diferiram significativamente entre os grupos. A razão de E/A foi fracamente associada com atrasos intra-atriais e inter-atriais eletromecânicos esquerdos (dados não-fornecidos).

Entre pacientes, o índice de massa corporal, a pressão sanguínea diastólica e o tempo de desaceleração mitral E foram preditores independentes para FEPAE. A pressão sanguínea sistólica, a pressão sanguínea diastólica, o tempo de desaceleração mitral E foram preditores independentes para VEFPAE. Entre os controles, a idade, a razão mitral E/A foram preditores independentes para LAEF (Tabela 4).

A variabilidade do intraexaminador foi inferior a 5% para todas as medições ecocardiográficas.

### Discussão

O presente estudo mostrou que os intervalos intra-atriais e inter-atriais esquerdos de EM foram prolongados; a função diastólica de VE foi prejudicada em pacientes com câncer

de mama tratadas com AC, apesar da preservação das funções mecânicas de AE.

O estudo sugere que mecanismos pro-arritmogênicos poderiam ser o resultado de alterações nas funções cardíacas, incluindo a disfunção diastólica de VE e o atraso na condução elétrica, o que criam um substrato arritmogênico. Este substrato arritmogênico leva a uma diminuição na condução intracardiaca e a uma dispersão heterogênea de repolarização, dois efeitos que facilitam a gênese de arritmias cardíacas nestas pacientes. Este estudo também mostrou que os parâmetros de função diastólicas foram significativamente prejudicados nas pacientes. Não fomos capazes de demonstrar a disfunção sistólica em nossas pacientes porque não pudemos realizar uma avaliação de tensão global. A cardiotoxicidade mais comum de AC é a disfunção sistólica ventricular esquerda com possíveis arritmias. Estudos que examinem a ocorrência de arritmia em pacientes tratadas com AC são raros. A fibrilação atrial aparenta ser uma complicação razoavelmente comum da AC, e em um estudo, foi descrita em 2-10% das pacientes.<sup>11</sup> Há um número limitado de estudos investigando as funções diastólicas em pacientes tratadas com AC. Não existe um consenso sobre a função diastólica ser prejudicada nestes pacientes.

Neste estudo, as pacientes com câncer de mama após o uso de AC não demonstraram qualquer alteração significativa no esvaziamento total de AE, apesar do fato de que mostramos que o volume de esvaziamento ativo de AE e a fração de esvaziamento ativo de AE aumentaram nestas pacientes. Isto pode sugerir a preservação da função mecânica atrial no início do curso de sobreviventes de câncer de mama tratadas com AC. Porém, é possível considerar que a diminuição no volume de esvaziamento passivo de AE está relacionada à pressão elevada de VE diastólica final, pelo menos devido à disfunção diastólica de VE. A alteração no enchimento ventricular diastólico inicial e tardio pode não ter ocorrido secundariamente ao relaxamento secundário. A função mecânica de AE exerce um papel significativo para manter o débito cardíaco em

**Tabela 2 – Medições de volumes atriais esquerdos dos sujeitos do estudo**

	Pacientes (n=53)		Controles (n=42)		Valor de p
	Média ± DP	Méd. (Min. – Máx.)	Média ± DP	Méd. (Min. – Máx.)	
Efeito da quimioterapia sobre a função atrial					
Vmax <sup>1</sup> , ml/m <sup>2</sup>	23,76 ± 5,2	22,82 (16,54 – 38,81)	20,71 ± 3,22	20,6 (14,71 – 28,61)	0,001*
Vp <sup>2</sup> , ml/m <sup>2</sup>	16,34 ± 4,55	15,65 (10,41 – 31,57)	11,07 ± 2,19	11,29 (6,27 – 14,88)	0,0001*
Vmin <sup>3</sup> , ml/m <sup>2</sup>	8,78 ± 2,98	8,33 (4,66 – 18,95)	7,7 ± 1,79	7,96 (4 – 10,31)	0,153
Volume de esvaziamento passivo de AE, ml/m <sup>2</sup>	7,41 ± 2,01	7,42 (3,01 – 12,32)	9,64 ± 2	9,71(4,92 – 14,54)	0,0001*
Fração de esvaziamento passivo de AE, %	31,6 ± 7,37	31,02 (15,8 – 45,49)	46,53 ± 7,03	45,34 (31,33-67,51)	0,0001*
Volume de esvaziamento ativo de AE, ml/m <sup>2</sup>	7,56 ± 2,21	7,25 (4,66-16,04)	3,41 ± 0,74	3,45 (2,15-4,75)	0,0001*
Fração de esvaziamento ativo de AE, %	46,67 ± 7,04	45,45 (33-63,19)	31,19 ± 5,24	31,66 (19,73-44,77)	0,0001*

\* p<0,05 estatisticamente significante; DP: desvio padrão; Méd: média; Min-Máx: valores mínimos - Máximos.

<sup>1</sup>Vmax: As medições de volume foram realizadas na abertura da válvula mitral; <sup>2</sup>Vp: As medições de volume foram realizadas no início da sístole atrial; <sup>3</sup>Vmin: As medições de volume foram realizadas no fechamento da válvula mitral. AE: atrial esquerdo.

**Tabela 3 – Achados de acoplamento eletromecânico atrial medidos pela imagiologia de doppler tecidual**

	Pacientes (n=53)		Controles (n=42)		Valor de p
	Média ± DP	Méd. (Mín. – Máx.)	Média ± DP	Méd. (Mín. – Máx.)	
Efeito da quimioterapia sobre a função atrial					
PA lateral, ms	59,12 ± 8,91	59,15 (36,97-78,82)	54,04 ± 9,43	51,76 (36,97-73,94)	0,008*
PA do septo, ms	47,72 ± 9,1	48,06 (29,57-69,54)	45,91 ± 9,5	44,36 (25,88-66,85)	0,348
PA da tricúspide, ms	39,18 ± 8,36	40,67 (22-57,3)	39,35 ± 8,71	37,9 (22,18-62,85)	0,921
AEA Inter-atrial, ms	19,73 ± 7,38	18,49 (8,06-38,82)	14,69 ± 6,51	13,7 (7,39-29,58)	0,001*
AEA intra-atrial esquerdo, ms	11,4 ± 5,98	10,76 (1,85-25,88)	8,13 ± 4,87	7,39 (1,84-22,18)	0,008*
AEA intra-atrial direito, ms	8,52 ± 5,48	7,39 (1,85-25,18)	6,56 ± 4,09	4,77 (2,61 – 22,18)	0,194

\* p<0,05 estatisticamente significativa; DP: desvio padrão; Méd: média; Min-Máx: valores Mínimos - Máximos.

AEA: atraso eletromecânico; PA: o intervalo de tempo a partir do início da onda p sobre o eletrocardiograma de superfície ao início da onda Am com TDI.

**Tabela 4 – Análise da regressão linear das características dos indivíduos influenciando os danos à função mecânica de AE**

Grupo de Pacientes Variável Dependente: FEPAE	Beta Padronizado	sig. (p)	95,0% IC Superior - Inferior
Idade	-0,098	0,505	-0,334 - 0,167
IMC	0,292	0,037*	0,054 - 1,733
PAS	-0,312	0,058	-0,491 - 0,008
PSD	0,575	0,001*	0,303 - 1,118
Razão E/A Mitral	-0,009	0,949	-6,964 - 6,53
Tempo de desaceleração Mitral E	-0,271	0,039*	-0,109 - -0,003
Razão Mitral E/Média Em	0,053	0,696	-0,507 - 0,752

R<sup>2</sup>=0,321; model p=0,01; IMC: índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança; PSD: pressão sanguínea diastólica; FEPAE: fração de esvaziamento passivo atrial esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; \* estatisticamente significativa.

Grupo de Pacientes Variável Dependente: VEFPAE	Beta Padronizado	sig. (p)	95,0% IC Superior - Inferior
Idade	-0,042	0,783	-0,089 - 0,067
IMC	-0,186	0,196	-0,432 - 0,091
PAS	0,461	0,008*	0,029 - 0,184
PSD	-0,576	0,001*	-0,341 - -0,086
Razão E/A Mitral	-0,010	0,948	-2,17 - 2,034
Tempo de desaceleração Mitral E	0,285	0,036*	0,001 - 0,034
Razão Mitral E/Média Em	0,076	0,587	-0,143 - 0,249

R<sup>2</sup>=0,152; modelo p=0,041; IMC: índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança; PSD: pressão sanguínea diastólica; VEFPAE: volume de esvaziamento ativo atrial esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; \* estatisticamente significativa.

Grupo de Pacientes Variável Dependente: FEPAE	Beta Padronizado	sig. (p)	95,0% IC Superior - Inferior
Idade	-0,541	0,005*	-0,509 - -0,101
IMC	-0,311	0,065	-1,445 - 0,045
PAS	0,189	0,213	-0,065 - 0,283
PSD	-0,100	0,508	-0,359 - 0,181
Razão E/A Mitral	-0,437	0,017*	-12,325 - -1,293
Tempo de desaceleração Mitral E	-0,103	0,493	-0,098 - 0,048
Razão Mitral E/Média Em	0,221	0,168	-0,199 - 1,1

R<sup>2</sup>=0,243; modelo p=0,018; IMC: índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança; PSD: pressão sanguínea diastólica; FEPAE: fração de esvaziamento passivo atrial esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; \* estatisticamente significativa.

pacientes com DD.<sup>12</sup> A função mecânica de AE é um importante fator determinante no enchimento de VE, especialmente em pacientes com disfunção ventricular sistólica ou diastólica em fase terminal.<sup>12</sup> É constituído por funções de reservatório, conduto, e bomba de reforço. Em estudos anteriores, foi demonstrado que as funções mecânicas de AE foram prejudicadas em pacientes com hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes mellitus tipo 1.<sup>4,13,14</sup> Adicionalmente, foi verificado que o volume é uma variável prognóstica poderosa em uma variedade de estados de cardiopatias. Em comparação com o diâmetro de AP, o volume tem uma associação mais forte com resultados em pacientes cardíacos.<sup>15</sup> A fração de esvaziamento total atrial esquerdo foi relatada como um preditor independente e forte para o desenvolvimento de AF.<sup>10</sup>

O presente estudo revelou que AEA intra e interatrial foram significativamente prolongados em pacientes. Apenas a razão mitral E/A foi fracamente associada com AEA de AE. Foi verificado que o aumento no atraso de EM ajuda na identificação de indivíduos com maior risco de AF.<sup>10</sup> O tempo de condução atrial reflete a remodelação atrial elétrica e estrutural. Relata-se que o AEA atrial foi associado à inflamação de baixo grau, resistência à insulina, ampliação de AE, disfunção precoce de VE e estresse oxidativo.<sup>4,16-18</sup> Portanto, a condução prejudicada observada no presente estudo pode estar associada a um risco aumentado de AF.

Intervalos prolongados de EM observados neste estudo podem ser explicados por estresse oxidativo induzido por antraciclina, que foi associado à disfunção autonômica.<sup>18,19</sup> Intervalos prolongados de EM também podem indicar remodelação atrial durante o processo arritmogênico, e pode ser um preditor de AF.<sup>7,20</sup> O sistema nervoso autônomo pode exercer um papel no desenvolvimento de fibrilação atrial por causa de seus efeitos sobre o tempo de condução atrial (heterogeneidade).<sup>21,22</sup> Estudos a respeito da função atrial em pacientes tratados com quimioterapia cardiotoxicas são limitados. Os nossos resultados são consistentes com um estudo anterior por Ceyhan et al., que relataram que conduções intra e inter-atriais foram atrasadas em pacientes tratadas com 5- fluorouracil.<sup>23</sup>

Os resultados de nossa análise de regressão linear múltipla são inconclusivos, por causa de baixos valores de R<sup>2</sup>. Eles podem sugerir que fatores de risco para disfunções diastólicas, como pressão sanguínea, IMC, idade e a própria disfunção diastólica podem exercer um papel no dano da função mecânica de AE.

### Implicações clínicas

Estas alterações podem ser uma forma precoce de envolvimento cardíaco subclínico em sobreviventes de câncer de mama tratadas com AC e sem quaisquer fatores de risco cardiovasculares. Podemos especular que estas pacientes podem ter um risco maior de desenvolver arritmias atriais novas ou recorrentes, em particular, a fibrilação atrial. Pode ser prudente monitorar estas pacientes, de modo a orientar intervenções adicionais, como terapia anti-arrítmica e/ou terapia anticoagulante.

Isto pode levar a uma melhor gestão clínica, e melhor evolução do paciente

### Limitações do estudo

Neste estudo, as pacientes também receberam simultaneamente ciclofosfamida e Paclitaxel, o que dificulta decidir o que causou estes efeitos adversos. A avaliação antes do tratamento, com ecocardiografia extensa, incluindo a avaliação de características mecânicas e eletromecânicas, não havia sido feita. Entretanto, as pacientes foram selecionadas entre as que tinham funções sistólicas e diastólicas verdadeiramente normais, com base nos estudos de base. Estas alterações podem ter sido incorretamente atribuídas aos efeitos adversos dos agentes quimioterápicos. O volume deveria ter sido medido usando o algoritmo de soma de disco nos apicais de duas e quatro visualizações. Nós as medimos a partir de uma abordagem de plano único, apical de quatro câmaras, que são tipicamente 1 a 2 mL/m<sup>2</sup> menores do que os volumes apicais de duas câmaras.<sup>15</sup> Entretanto, usamos a mesma técnica para pacientes e controles. Excluímos pacientes com fatores de risco cardiovasculares que pudessem criar um substrato arritmogênico. Não podemos excluir a disfunção sistólica, pois não pudemos estudar a estirpe mundial. Necessita-se de pesquisas adicionais para definir uma incidência real e a relevância clínica de arritmias atriais naqueles pacientes, e para determinar o papel da monitorização com Holter para o diagnóstico precoce, intervenção e supervisão destas pacientes mais suscetíveis a desenvolver arritmia.

### Conclusões

Nosso estudo revelou que EM intra e inter-atriais esquerdas foram prolongadas, e que a função diastólica de VE foi prejudicada em sobreviventes de câncer de mama tratadas com AC. A condução elétrica prejudicada nestas pacientes pode estar associada ao desenvolvimento de arritmias.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yaylali YT, Saricopur A, Yurtdas M, Senol H, Gokoz-Dogu G; Obtenção de dados: Saricopur A, Gokoz-Dogu G; Análise estatística: Senol H; Redação do manuscrito: Yaylali YT, Saricopur A.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de residência médica de Ahmet Saricopur pela Pamukkale University Faculty of Medicine.

## Referências

1. Chen MH; Force T. Cardiovascular complications of cancer therapeutic agents. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p.1613-23.
2. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR, et al. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11(10):1289-94.
3. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, et al. Does left atrial volume e Pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(9):1005-10.
4. Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):732-38.
5. Deniz A, Yavuz B, Aytimir K, Hayran M, Kose S, Okutucu S, et al. Intra-left atrial mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2009;26(7):779-84.
6. Omi W, Nagai H, Takamura M, Okura S, Okajima M, Furusho H, et al. Doppler tissue analysis of atrial electromechanical coupling in paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(1):39-44.
7. Cui QQ, Zhang W, Wang H, Sun X, Wang R, Yang HY, et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2008;31(2):74-8.
8. Yagmur J, Cansel M, Acikgoz N, Ermis N, Yagmur M, Atas H, et al. Assessment of atrial electromechanical delay by tissue Doppler echocardiography in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):779-83.
9. Sokmen A, Acar G, Sokmen G, Akcay A, Akkoyun M, Koroglu S, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and diastolic functions in patients with hyperthyroidism. *Echocardiography*. 2013;30(10):1194-201.
10. Bayar N, Çekin AH, Arslan Ş, Çağırıcı G, Erkal Z, Çay S, et al. Assessment of left atrial function in patients with celiac disease. *Echocardiography*. 2015;32(12):1802-8.
11. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
12. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol*. 1998;82(6):756-61.
13. Aydin M, Ozeren A, Bilge M, Dursun A, Cam F, Elbey MA. Effects of dipper and non-dipper status of essential hypertension on left atrial mechanical functions. *Int J Cardiol*. 2004;96(3):419-24.
14. Acikel M, Yilmaz M, Gurlertop Y, Kaynar H, Bozkurt E, Erol MK et al. The effect of pulmonary hypertension on left atrial mechanical functions in chronic obstructive lung disease. *Int J Cardiol*. 2004;97(2):187-92.
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. e14.
16. Zehir R, Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Kaymaz O, Aykan AC, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with polycystic ovary syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(2):137-43.
17. Yagmur J, Yetkin O, Cansel M, Acikgoz N, Ermis N, Karakus Y, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):83-8.
18. Acar G, Sayarlioglu M, Akçay A, Sökmen A, Sökmen G, Yalçintaş S, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37(7):447-53.
19. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in antraciclina cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J*. 1999;13(2):199-212.
20. Aktoz M, Yilmaztepe M, Tatli E, Turan FN, Umit EG, Altun A. Assessment of ventricular and left atrial mechanical functions, atrial electromechanical delay e P wave dispersion in patients with scleroderma. *Cardiol J*. 2011;18(3):261-9.
21. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, Alaeddini F, Saidi B. Prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting via atrial electromechanical interval and use of amiodarone prophylaxis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(4):421-5.
22. Workman AJ. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010;381(3):235-49.
23. Ceyhan C, Meydan N, Barutca S, Tekten T, Onbasili AO, Ozturk B, et al. Ultrasound tissue characterization by integrated backscatter for analyzing Fluorouracil induced myocardial damage. *Echocardiography*. 2005;22(3):233-8.

# Utilidade do Ecocardiograma Ultraportátil Direcionado na Avaliação Pré-Operatória de Cirurgia Não Cardíaca

*Utility of Ultraportable Echocardiography in the Preoperative Evaluation of Noncardiac Surgery*

Jean Allan Costa,<sup>1</sup> Maria Lucia Pereira Almeida,<sup>1</sup> Tereza Cristina Duque Estrada,<sup>2</sup> Guilherme Lobosco Werneck,<sup>2</sup> Alexandre Marins Rocha,<sup>1</sup> Maria Luiza Garcia Rosa,<sup>1</sup> Mario Luiz Ribeiro,<sup>2</sup> Claudio Tinoco Mesquita<sup>1,2</sup>

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio de Janeiro;<sup>1</sup> Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro,<sup>2</sup> Niterói, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O ecocardiógrafo ultrapotável, com importante mobilidade e facilidade diagnóstica em mãos experientes pode contribuir para a segurança na avaliação pré-operatória em cirurgias não cardíacas.

**Objetivo:** Avaliar os parâmetros de função cardíaca nos pacientes com mais de 60 anos de idade, candidatos a cirurgias não-cardíacas eletivas, classificados como ASA 1 ou ASA 2 na classificação de risco cirúrgico.

**Métodos:** Foram incluídos 211 pacientes direcionados para cirurgias eletivas diversas e sem suspeita prévia de cardiopatia. Os pacientes foram avaliados por técnica ecocardiográfica convencional, usando o aparelho ultrapotável V Scan (GE) logo após a avaliação clínica pré-anestésica. Avaliamos o impacto clínico dos resultados da ecocardiografia por um questionário dirigido ao anestesista.

**Resultados:** A idade média dos pacientes foi  $68,9 \pm 7,0$  anos, 154 do sexo feminino. As cirurgias mais frequentes foram: a) Facectomia-catarata – 18; b) Herniorrafia inguinal – 18; c) Colectomia – 16. No total, foram observados 58 exames normais (27,5%), 70 (33,2%) exames que apresentavam leves refluxos valvares e 83 (39,3%) exames com alguma anormalidade relevante, como aumento de câmara cardíaca, disfunção contrátil global e/ou segmentar, disfunção valvar mais significativa ou outra não especificada. Os resultados determinaram que 20 (9,5%) pacientes tivessem seus procedimentos cirúrgicos adiados até avaliação cardiológica mais detalhada e em 7 (3,3%) houve mudança na conduta anestésica.

**Conclusão:** Houve um impacto clínico considerável com o uso da ecocardiografia ultrapotável, pois um em cada dez pacientes avaliados sofreu modificação na conduta clínica, em função da detecção de cardiopatias significativas, não suspeitadas previamente, e com potencial para complicações graves. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):420-426)

**Palavras-chave:** Ecocardiografia / métodos; Diagnóstico por Imagem / métodos; Cuidados Pré-Operatórios; Procedimentos Cirúrgicos Eletivos.

## Abstract

**Background:** The ultrapotable echocardiogram machine, with relevant portability and easiness in performing diagnoses, when in experienced hands, may contribute to the reliability of preoperative evaluation in noncardiac surgeries.

**Objectives:** To assess cardiac function parameters in patients aged older than 60 years, candidates of elective noncardiac surgeries, classified as ASA1 or ASA 2 according to surgical risk.

**Methods:** A total of 211 patients referred for elective surgeries, without suspicion of previous heart diseases, were included in the study. Assessment of patients was conducted by conventional echocardiogram using the ultrapotable V Scan (GE) device right after the pre-anesthetic clinical evaluation. We assessed the clinical impact of echocardiography results by using a questionnaire addressed to the anesthetist.

**Results:** Mean age of patients was  $68.9 \pm 7.0$  years, 154 were women. The most frequent surgeries were: a) facectomy – cataract – 18; b) inguinal hernia surgery – 18; c) Cholecystectomy – 16. We found 58 normal tests (27.5%), 70 (33.2%) with mild valve reflux, and 83 (39.3%) with relevant abnormality, such as increase in heart chamber size, global and/or segmental contractile dysfunction, significant valve dysfunction or other unspecified. Test results caused delay of surgical procedure for a more detailed cardiac evaluation in 20 (9.5%) patients, and change in anesthetic management in 7 (3.3%).

**Conclusion:** There was a considerable clinical impact with the use of the ultrapotable echocardiography, since one out of every ten patients evaluated had their clinical management changed due to the detection of previously unsuspected, significant heart diseases, with the potential for severe complications. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):420-426)

**Keywords:** Echocardiography / methods; Diagnostic Imaging / methods; Preoperative Care; Elective Surgical Procedures.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jean Allan Costa •

Rua Maria Isabel Bolckan, 113, Quadra 75, Lote 9, Maravista. CEP 24342-330, Itaipu, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: medjeanallan@hotmail.com; mdjeanallan@gmail.com

Artigo recebido em 21/07/15; revisado em 09/06/16; aceito em 28/07/16

DOI: 10.5935/abc.20160169

## Introdução

Dentre os exames de imagem, o ecocardiograma apresenta o maior número de solicitações na área de diagnóstico cardiovascular.<sup>1</sup> A solicitação de ecocardiograma transtorácico nos Estados Unidos responde por aproximadamente 50% de todos os exames de imagem na área cardiovascular.<sup>2</sup> Entre os motivos que explicam o sucesso da ecocardiografia, podemos ressaltar seu baixo custo, sua ampla disponibilidade, a ausência de efeitos adversos ou exposição à radiação e capacidade de ser realizada à beira do leito. Um dos avanços mais recentes no campo da miniaturização dos aparelhos de ultrassom (US) foi o surgimento do aparelho ultraportátil, com excelente portabilidade, fácil manuseio, e boa imagem. No entanto, não dispõe de avaliação pelos modos unidimensional, Doppler pulsado e Doppler contínuo, limitando a detecção e o dimensionamento de algumas alterações cardiológicas.

Estima-se que mais de 230 milhões de procedimentos cirúrgicos sejam realizados a cada ano em todo o mundo.<sup>3</sup> As complicações cardiovasculares perioperatórias mais comuns são – infarto agudo do miocárdio, parada cardíaca e insuficiência cardíaca aguda – ocorrendo em cerca de 5% dos pacientes com 70 anos ou mais que são submetidos a cirurgias não cardíacas.<sup>3</sup> No Brasil, conforme dados do Ministério da Saúde de 2008, são realizadas cerca de 3 milhões de cirurgias não cardíacas anualmente, com um custo de aproximadamente 2,4 bilhões de reais e com mortalidade perioperatória em torno de 2,3%.<sup>4</sup>

A recomendação de exames e de medidas cardioprotetoras ou terapêuticas para um paciente que irá ser submetido a uma cirurgia não-cardíaca, em última análise, torna-se um ato de equilíbrio entre as probabilidades de eficácia versus risco.<sup>5</sup> A utilização rotineira do ecocardiograma de repouso, como ferramenta para estratificação de risco, é desencorajada, sendo uma recomendação classe III, de acordo com a II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2011.<sup>6</sup>

O racional do presente estudo é de que a solicitação rotineira de ecocardiograma convencional para indivíduos com risco mais alto, ou mesmo para aqueles com mais de 60 anos de idade e com doenças crônicas, poderia não ser tão útil para a avaliação pré-operatória. Ainda, em muitos serviços, poderia retardar o agendamento do procedimento cirúrgico, expondo o paciente a riscos de complicações e até mesmo de óbito antes que o procedimento cirúrgico fosse realizado. Nesse contexto, testamos a utilidade do aparelho ultraportátil para a detecção de cardiopatias não suspeitadas na avaliação pré-operatória rotineira e seu impacto na prática clínica.

## Métodos

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, acima de 60 anos de idade e direcionados para cirurgias não-cardíacas eletivas diversas em um hospital universitário terciário. Segundo classificação da *American Society of Anaesthesiologists* (ASA), todos os pacientes tinham classificação de risco cirúrgico ASA 1 ou ASA 2, sem conhecimento ou suspeita de cardiopatia prévia. Após a consulta pré-anestésica, o paciente foi submetido à avaliação com o aparelho de US ultraportátil segundo os mesmos critérios de avaliação ecocardiográfica convencional, exceto pelos recursos ausentes no aparelho ultraportátil. O critério de exclusão foi história de cardiopatias prévias. Todos os participantes

assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, após a leitura do mesmo. Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki e revistos em 2000 (Escócia 2000). O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF. CEP HUAP, sob o protocolo: C.A.A.E. nº 13903213.5.0000.5243.

Os exames foram realizados no aparelho ultraportátil V Scan (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, EUA), por um médico cardiologista e ecocardiografista. As imagens foram arquivadas para avaliação de outro médico cardiologista e ecocardiografista, sem prévio conhecimento dos laudos anteriores, para comparação dos laudos.

Foram realizadas análises subjetivas das imagens bidimensionais e do mapeamento dos fluxos em cores, focando os seguintes aspectos: dimensões das câmaras cardíacas, funções contráteis global e segmentar do ventrículo esquerdo (VE), função sistólica contrátil do ventrículo direito (VD), aspecto anômico e mobilidade das valvas, presença de refluxos valvares, sinais indiretos de hipertensão pulmonar ou de aumento da pressão venosa central, bem como a presença de derrame ou espessamento pericárdico e as dimensões da aorta torácica.

A utilidade clínica da técnica foi avaliada por um questionário com três perguntas formuladas para esclarecer sobre a importância do laudo do ecocardiograma para a tomada de decisões em relação ao procedimento cirúrgico, e quais mudanças em relação ao plano inicial foram realizadas. Nesse questionário, os principais esclarecimentos solicitados foram:

1) Em relação ao procedimento o laudo do eco foi considerado:

- sem importância       moderada importância  
 decisivo               pouca importância  
 muito importante

2) O laudo do eco deixou-o mais seguro para a realização do procedimento ?

- sim                       não

3) O laudo do eco contribuiu para alguma mudança na conduta com o paciente a ser operado?

- 1 ( 0 ) não  
2 ( 0 ) apenas fiquei mais atento  
3 ( 0 ) aumentei a vigilância e a monitorização do paciente  
4 ( 0 ) mudei a preparação do paciente  
5 ( 1 ) mudei a conduta anestésica  
6 ( 2 ) esperei avaliação cardiológica mais completa  
7 ( 2 ) adiei  
8 ( 2 ) cancelei

0 = Conduta anestésica e cronograma do procedimento mantidos.

1 = Conduta anestésica alterada e cronograma mantido.

2 = Cronograma alterado.

A 1ª pergunta teve a finalidade de avaliar a importância que o profissional deu ao laudo do exame para tomar suas decisões. A 2ª pergunta, embora um tanto óbvia, procura dar a idéia da influência do laudo do exame para tomada de decisões mais embasadas. A 3ª pergunta define o desfecho da conduta em relação ao paciente e o procedimento proposto, baseado nas alterações ecográficas encontradas. Sendo assim consideramos a terceira pergunta a que define o rumo tomado na conduta clínica após o conhecimento dos dados encontrados com o aparelho ultraportátil. Consideramos os itens de 1 a 4 de menor importância, por não alterarem dados técnicos relevantes do procedimento, como a técnica anestésica ou a data marcada para o procedimento. O item de número 5 foi considerado desfecho leve, por ser importante o suficiente para mudar a técnica anestésica, mas manter o cronograma para o procedimento. Os itens de 6 a 8 foram considerados desfechos de maior importância, pois os dados encontrados foram suficientes para mudar a data do procedimento. Em todos os casos, aguardava-se avaliação cardiológica mais completa.

Dessa forma consideramos três resultados distintos:

**Grupo-1** – Pacientes que tiveram suas condutas clínico-anestésicas e cronograma do procedimento mantidos.

**Grupo-2** – Pacientes que tiveram suas condutas clínico-anestésicas significativamente alteradas, sem interferir com o cronograma do procedimento (troca de anestésico e/ou técnica anestésica, alterações na hidratação ou medicação de suporte).

**Grupo-3** – Pacientes que tiveram alterações no cronograma do procedimento, como adiamento (para melhor avaliação cardiovascular) ou cancelamento do procedimento previsto.

Em relação ao grupo 2 consideramos mudança na conduta clínico-anestésica a mudança da técnica anestésica no sentido de diminuir os efeitos dos anestésicos no sistema cardiovascular e também das drogas associadas para diminuir os riscos de eventuais complicações. Na terceira pergunta do questionário, a anestesista podia assinalar mais de uma resposta, desde que não fossem antagônicas.

### Análise estatística

Por análise descritiva, os dados foram apresentados em tabelas; os dados categóricos (qualitativos) foram expressos em frequência (n) e percentuais (%), e os dados numéricos em média e desvio padrão. A análise inferencial foi composta pelo coeficiente de Kappa para avaliar a concordância interobservador (ou intermétodos) na classificação dos parâmetros cardiológicos. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SPSS versão 20.0.

## Resultados

Estudamos, no período de abril de 2013 a junho de 2015, 211 pacientes (73% mulheres) com idade  $\geq 60$  anos ( $68,9 \pm 7,0$  anos) encaminhados para cirurgias eletivas não cardíacas, já com avaliações pré-operatórias e pré-anestésicas feitas e com classificação de risco cirúrgico ASA-1 ou ASA-2. A raça predominante era branca (68,7%), e a média de índice de massa corporal de  $28,2 \text{ kg/m}^2$  (Tabela 1).

As cirurgias mais frequentes foram facectomia (catarata) e herniorrafia inguinal, com 18 casos cada uma, e colecistectomia, com 16 casos. Ao todo, 58 exames (27,5%) foram considerados normais, 70 exames (33,2%) apresentando leves refluxos valvares e 83 (39,3%) com alguma anormalidade relevante, como aumento de câmara cardíaca, disfunção contrátil global e/ou segmentar, disfunção valvar mais significativa ou outra não especificada.

Nas tabelas 2 e 3 relacionamos os laudos de eletrocardiograma (ECG) e radiografias do tórax (RX tórax) emitidos pelos respectivos setores responsáveis (cardiologia e radiologia), evidenciando as alterações mais frequentes.

**Tabela 1 – Características dos indivíduos pesquisados**

Características	Nº	%
<b>Total</b>	211	100%
<b>Sexo</b>		
Homem	57	(31,3)
Mulher	154	(73,0)
<b>Cor da pele</b>		
Branco	145	(68,7)
Pardo ou preto	66	(28,7)
<b>Porte cirúrgico</b>		
Pequeno	87	(41,2)
Médio	112	(53,1)
Grande	12	(5,7)
<b>Risco Cirúrgico</b>		
ASA 1	8	(3,8)
ASA 2	203	(96,2)
<b>Diabetes Mellitus II</b>		
Sim	47	(22,3)
Não	164	(77,7)
<b>Hipertensão</b>		
Sim	126	(67,0)
	<b>Média</b>	<b>(DP)</b>
<b>Idade</b>	68,9	(7,0)
<b>Pressão arterial sistólica</b>	146,8	(25,4)
<b>Pressão arterial diastólica</b>	83,5	(11,4)
<b>Frequência cardíaca</b>	78,4	(5,8)
<b>Índice de massa corporal</b>	28,2	(5,7)
<b>Peso (Kg)</b>	70	(15)
<b>Altura (cm)</b>	158	(10)
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>	102	(10)
<b>ASC</b>	1,711	(0,199)

ASA: American Society of Anesthesiology; ASC: área de superfície corporal.

**Tabela 2 – Frequência das alterações encontradas nos laudos (modificado) do eletrocardiograma pré-operatório**

Avaliação eletrocardiograma	Nº de pacientes	%
Normal	83	(39,3)
Alterações inespecíficas da repolarização ventricular	49	(23,2)
Sobrecarga de câmaras	12	(5,7)
Isquêmico	6	(2,8)
Outros	20	(9,5)
Sem o exame	41	(19,4)
Total	211	(100)

**Tabela 3 – Frequência das alterações encontradas nos laudos (modificado) do RX de tórax pré-operatório**

Avaliação RX de tórax	Nº de pacientes	%
Normal	122	(57,8)
Área cardíaca no limite superior da normalidade	7	(3,3)
Área cardíaca aumentada	8	(3,8)
Avaliação da área cardíaca prejudicada	3	(1,4)
Outros	1	(0,5)
Sem o exame	70	(33,2)
Total	211	(100)

A tabela 4 deixa transparecer que não há uma associação significativa entre os laudos dos exames do ECG com as alterações encontradas pelas avaliações com o aparelho de US ultraportátil.

De 8 pacientes com área cardíaca aumentada ao RX do tórax, 2 apresentavam exame ecocardiográfico normal e 4 apresentavam leve aumento de alguma câmara cardíaca. Em contrapartida, de 122 RX com laudo normal, tivemos 29 pacientes com leve aumento das dimensões do átrio esquerdo (AE), 5 com aumento leve das dimensões do ventrículo esquerdo (VE), 8 com hipertrofia do VE, 4 com moderado aumento das dimensões do AE e 2 com aumento importante dessa câmara.

Já na análise dos ECG, observamos que de 83 pacientes com laudos de ECG normais, 16 pacientes apresentaram leve aumento das dimensões do AE, 4 leve aumento das dimensões do VE, 01 apresentou função sistólica global do VE levemente deprimida e 3 pacientes disfunção contrátil segmentar.

#### Avaliação ecocardiográfica

Foi possível a realização do ecocardiograma com o aparelho ultraportátil em todos os pacientes, com os seguintes achados: 58 pacientes com exames normais, 70 pacientes com leves refluxos valvares e em 83 pacientes foram encontradas outras anormalidades, mais expressivas que os leves refluxos valvares.

**Tabela 4 – Comparação entre os eletrocardiogramas com laudo normal (total = 83) e as alterações encontradas no exame com o ecocardiógrafo ultraportátil**

VE hipertrofia	1	1
VE dimensões	Leve aumento	4
AE	Leve aumento	16
AE	Moderado aumento	1
VD	0	0
AD	Leve aumento	1
FVG	Levemente diminuída	1
FVSEG	Hipocinesia	2
FVSEG	Hipocinesia mais Acinesia	1

VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; FVG: função ventricular global; FVSEG: função ventricular segmentar.

As anormalidades ecocardiográficas mais prevalentes foram: (1) Aumento de AE – 45 pacientes (25%), (2) Alterações na contratilidade segmentar – 12 pacientes (6%), (3) Hipertrofia ventricular esquerda – 9 pacientes (5%).

Outras anormalidades encontradas foram: 5 pacientes com leve aumento dos diâmetros do VE, função sistólica global alterada em 4 pacientes (3 com disfunção leve e 1 com disfunção moderada) e 12 com alterações na contratilidade segmentar. Observamos aumento do AD em 7 pacientes, sendo 3 com aumento importante e 3 com aumento moderado.

A avaliação ecocardiográfica da função valvar demonstrou a presença de redução na abertura valvar mitral em 4 pacientes, 2 de categoria leve, 1 moderada e 1 importante. Redução na abertura valvar aórtica foi observada em 21 pacientes, sendo 15 classificadas como leve, 5 como moderada e 1 importante. Insuficiência mitral teve prevalência de 48,8%, com 103 casos, sendo 96 casos de insuficiência leve, 5 de insuficiência moderada e 2 importantes. Já a insuficiência aórtica foi observada em 61 (32,5%) pacientes, sendo 58 casos de insuficiência leve e 3 de insuficiência moderada. A regurgitação tricúspide ocorreu em 49 pacientes, sendo 42 casos de insuficiência leve, 5 de moderada e 2 casos de insuficiência importante.

Outras anormalidades encontradas foram: 6 casos de leve dilatação da aorta torácica e 1 caso de dilatação moderada. Na avaliação do pericárdio, encontramos 5 casos com leve aumento do líquido pericárdico.

Após a realização do US com o aparelho ultraportátil, o laudo foi encaminhado para um profissional da anestesiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. A opinião desse profissional foi expressa sob a forma de um questionário, que definiu o encaminhamento final do paciente.

As respostas da anestesista obtidas pelo questionário são descritas na tabela 5, que expressa a relação entre as alterações encontradas nas avaliações com o aparelho de US

Tabela 5 – Frequência das respostas da anestesista e conduta anestésica frente ao laudo ecocardiográfico

			Conduta clínica e cronograma mantido	Conduta clínica alterada e cronograma mantido	Cronograma alterado
Total	211	100	184 (87,2)	7 (3,3)	20 (9,5)
	Nº	%			
Apenas fiquei mais atenta	74	35,1	60	0	0
Aumentei a vigilância e monitorização do paciente	96	45,5	91	0	0
Apenas fiquei mais atenta e aumentei a vigilância e monitorização do paciente	10	4,7	4	0	0
Mudei a preparação do paciente e aumentei a vigilância e monitorização	3	1,4	3	0	0
Mudei a conduta anestésica	1	0,5	0	2	0
Mudei a preparação do paciente e mudei a conduta anestésica	2	0,9	0	1	0
Mudei a conduta anestésica e aumentei a vigilância e monitorização do paciente	5	2,4	0	5	0
Esperei avaliação cardiológica mais completa	9	4,3	0	0	9
Adiei o procedimento e esperei avaliação cardiológica mais completa	10	4,7	0	0	10
Mudei a preparação do paciente, adiei o procedimento e aumentei a vigilância e monitorização do paciente	1	0,5	0	0	1

ultraportátil e as decisões tomadas pela anestesista em relação ao procedimento a ser realizado no paciente. Observamos que em 20 pacientes houve cronograma alterado do procedimento cirúrgico e em 7 outros houve conduta clínica alterada sem alteração do cronograma. Comparando-se estes dados com a média histórica de 5% dos procedimentos que têm modificação na reavaliação anestésica imediatamente pré-operatória encontramos uma associação significativa entre o uso do ecocardiograma ultraportátil com mudanças de conduta com uma razão de chance de 2,9 ( $p = 0,003$ , intervalo de confiança de 95%: 1,39-6,26).

Houve uma boa concordância entre os observadores que utilizaram as imagens do V Scan, com exceção da análise das dimensões do VE e da sua função segmentar, que foram satisfatórias (Tabela 6). As comparações com os exames realizados com o ecocardiógrafo convencional (iE 33 Philips) foram prejudicadas pelo baixo número de casos.

Nesse contexto, destacamos a importância das alterações encontradas na avaliação com o aparelho de ultrassom ultraportátil, que foi o fiel da balança na denúncia de alterações cardíacas não suspeitadas e com potencial para complicações no perioperatório.

## Discussão

O exame de US cardíaco com o aparelho ultraportátil é uma nova ferramenta que tem ocupado um papel crescente complementar ao exame clínico na avaliação de pacientes graças a sua rápida execução, pronta disponibilidade e custos acessíveis. Foi recentemente demonstrado que esta tecnologia tem um valor diagnóstico incremental ao exame clínico cardiológico, aumentando o número de diagnósticos adequados e reduzindo o uso rotineiro da ecocardiografia.<sup>7</sup>

Encontramos no nosso estudo que o uso do aparelho de US cardíaco ultraportátil foi útil para detecção de cardiopatias de significância clínica em pacientes previamente liberados para o ato operatório, com risco cirúrgico ASA 1 ou 2. Foi detectada uma taxa significativa de anormalidades cardíacas previamente desconhecidas, sendo que em alguns casos o ato operatório teve de ser adiado para melhor avaliação cardiovascular. Nos tempos atuais, o médico dispõe de limitado tempo para realizar uma consulta médica em toda a sua plenitude – anamnese, exame físico, solicitações de exames, anotações no prontuário do paciente, emissão de laudo ou parecer, atestados, declarações, avaliação dos exames trazidos pelo paciente, prescrição de medicamentos ou medidas terapêuticas, documento de encaminhamento para outros serviços, e explicação ao paciente sobre o seu problema de saúde, o uso correto da medicação prescrita, as consequências do não uso correto e os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos ao paciente. Em muitos casos, esses fatores, quando associados a um biótipo desfavorável, podem contribuir para dificuldades na detecção de cardiopatias significativas pela avaliação clínica.<sup>8-17</sup> Como foi visto neste trabalho, as alterações detectadas nos exames complementares normalmente solicitados na avaliação pré-operatória não guardam relação linear com a presença de cardiopatias expressivas, dificultando mais ainda a detecção dessas cardiopatias. Consequentemente, é possível que um número expressivo de pacientes com mais de 60 anos seja portador de cardiopatia relevante, e esse fato seja desconhecido por ele mesmo e até pelo seu médico assistente.

O uso do ecocardiograma ultraportátil tem sido motivo de estudo em diversas áreas da cardiologia, sendo que o foco na avaliação pré-operatória é mais recente. Cavallari e colaboradores publicaram um estudo sobre o uso do US cardíaco ultraportátil em pacientes com indicação de

Tabela 6 – Análise de concordância interobservador para os parâmetros cardiológicos das avaliações com o ultrassom cardíaco

Parâmetros Cardiológicos	Alterados pelo VSCAN1		VSCAN1 x VSCAN2		
	Nº	%	Kappa	EP	Valor de p
1 Dimensão do ventrículo esquerdo (hipertrofia)	10	4,7	0,69	0,12	< 0,001
2 Dimensão do ventrículo esquerdo	7	3,3	0,29	0,17	< 0,001
3 Dimensão do átrio esquerdo	53	25,1	0,51	0,07	< 0,001
4 Dimensão do átrio direito	7	3,3	0,53	0,18	< 0,001
5 Função ventricular global	6	2,8	0,80	0,14	< 0,001
6 Função ventricular segmentar	14	6,6	0,38	0,13	< 0,001
7 Valva mitral (mobilidade dos folhetos)	4	1,9	0,86	0,143	< 0,001
8 Valva mitral (regurgitação)	114	54,0	0,52	0,06	< 0,001
9 Valva aórtica (mobilidade dos folhetos)	25	11,8	0,51	0,10	< 0,001
10 Valva aórtica (regurgitação)	66	31,3	0,49	0,06	< 0,001
11 Valva tricúspide regurgitação	55	26,1	0,56	0,063	< 0,001

EP: erro padrão.

cirurgia não-cardíaca.<sup>18</sup> Eles avaliaram de modo randomizado 100 pacientes que apresentavam doença cardiovascular conhecida ou queixas cardiovasculares significativas e que o cardiologista indicou a realização de um ecocardiograma. Ao comparar o uso do US cardíaco ultraportátil (Opti-Go Philips) com o ecocardiograma convencional (Philips iE33) os pesquisadores observaram a mesma taxa de conclusão diagnóstica entre as técnicas, porém o US cardíaco ultraportátil tem o exame mais rápido e com menor tempo de espera, o que agiliza a liberação pré-operatória.<sup>18</sup> Em nosso trabalho, estudamos 211 pacientes sem suspeita de cardiopatias e já liberados para as cirurgias, o que explica as taxas mais elevadas de exames sem alterações significativas em nossa amostra (60,7% versus 12,8%). No desenho do estudo italiano,<sup>18</sup> os pacientes foram randomizados para uma técnica ou outra, sendo que 50 pacientes fizeram o US cardíaco ultraportátil, enquanto que em nossa amostra, todos foram submetidos a esta técnica.

Vários trabalhos têm ressaltado a importância do aparelho de US ultraportátil na redução de tempo e em sua acurácia na detecção ou confirmação de cardiopatias em pacientes com suspeita ou mesmo com confirmação prévia de cardiopatias já existentes.<sup>19-28</sup> Nosso trabalho destaca a utilização da nova técnica na detecção de cardiopatias não suspeitadas, particularmente em situação de risco, no caso a liberação já em curso para uma cirurgia não cardíaca. Esses dados ressaltam a importância da nova técnica em ampliar a busca de cardiopatias em população sem suspeita prévia, porém com fatores de risco suficientes para gerar essas anomalias.

## Conclusão

O aparelho de US ultraportátil é uma ferramenta exequível, de fácil implementação na prática da avaliação pré-operatória. Em nosso trabalho, as anormalidades mais frequentes encontradas pelo ecocardiograma ultraportátil foram pequenos refluxos valvares e aumentos cavitários.

Houve um impacto clínico considerável do seu uso, pois de cada dez pacientes avaliados um necessitou que a sua cirurgia fosse suspensa para realizar avaliação cardiovascular mais extensa. Também podemos depreender que há um número significativo de pessoas com doenças crônicas mal tratadas ou não tratadas, cardiopatias expressivas e com potencial para complicações graves, que podem ser beneficiadas pelo uso dessa nova tecnologia. Embora os exames de ECG e RX do Tórax continuem como importantes ferramentas na avaliação pré-operatória, o uso do ecocardiógrafo ultraportátil foi determinante na detecção de anormalidades cardíacas não identificadas por essas técnicas devido a suas limitações inerentes.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Costa JA, Rosa MLG, Mesquita CT; Obtenção de dados: Costa JA, Almeida MLP, Estrada TCD, Werneck GL, Rocha AM; Análise e interpretação dos dados: Costa JA, Ribeiro ML, Mesquita CT; Análise estatística: Costa JA, Rosa MLG; Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa JA, Mesquita CT; Redação do manuscrito: Costa JA, Almeida MLP, Mesquita CT.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Jean Allan Costa pela Universidade Federal Fluminense.

## Referências

1. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-95. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(5):498.
2. Barbosa FC, Mesquita ET, Salgado A, Mesquita CT. Quality in Cardiac Imaging: appropriateness criteria applied to echocardiography. *Rev Bras Cardiol*. 2010;23(2):185-96.
3. Yu PC. Registro nacional de operações não cardíacas: aspectos clínicos, cirúrgicos, epidemiológicos e econômicos. [Tese]. São Paulo; Universidade de São Paulo; 2010.
4. Ministério da Saúde Secretaria executiva. DATASUS-SUS. [Acesso em 2008 jan 10]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>
5. Buitrago FJ, Santana JA, Guimarães LF, Henriques MD, Almeida Jr WM. Avaliação cardiovascular perioperatória para cirurgia não cardíaca. *REv Med Minas Gerais*. 2011;21(2 supl 3):9-27.
6. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Guidelines for Perioperative Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3 suppl.1):1-68.
7. Mancuso FJ, Siqueira VN, Moisés VA, Gois AF, Paola AA, Carvalho AC, et al. Focused cardiac ultrasound using a pocket-size device in the emergency room. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6)530-7.
8. Benson S, Vance-Bryan K, Raddatz J. Time to patient discontinuation of antihypertensive drugs in different classes. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(1):51-4.
9. Teixeira JJ, Lefèvre F. Drug prescription from the perspective of elderly patients. *Rev Saúde Pública*. 2001;35(2):207-13.
10. Mion D Jr, Machado CA, Gomes MA, Nobre F, Kohlmann O Jr, Amodeo C, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(supl. 4):3-14.
11. Rosenfeld S. [Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(3):717-24.
12. Chaimowicz F. Os idosos brasileiros no século XXI: demografia, saúde e sociedade. Belo Horizonte (MG): Postgraduate; 1998. p. 17-92.
13. Veras RP. Em busca de uma assistência adequada à saúde do idoso: revisão de literatura e aplicação de um instrumento de detecção precoce e de previsibilidade de agravos. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(3):705-15.
14. Cesarino CB. Eficácia da educação conscientizadora no controle da hipertensão arterial sistêmica [Tese]. São José do Rio Preto (SP): Faculdade de medicina de São José do Rio Preto; 2000.
15. da Silva T, Dall-Pizzol F, Bello CM, Mengue SS, Schenkel EP. [Drug package inserts and the adequacy of patient's drug information]. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(2):184-9.
16. Pharmacy-nursing shared vision for safe medication use in hospitals: executive summary session. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(10):1046-52.
17. Borestein JE, Graber G, Salatiel E, Wallace J, Ryu S, Archi J, et al. Physician-pharmacist co-management of hypertension: a randomized, comparative trial. *Pharmacotherapy*. 2003;23(2):209-16.
18. Cavallari I, Mega S, Goffredo C, Patti G, Chello M, Di Sciascio G. Hand-held echocardiography in the setting of pre-operative cardiac evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: results from a randomized pilot study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(5):995-1000.
19. Marques AC, Caramelli B. Echocardiogram in the operative setting. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2008;21(4):45-9.
20. Roelandt JR. Ultrasound stethoscopy. *Eur J Intern Med*. 2004;15(6):337-47.
21. Roelandt J, Wladimiroff JW, Baars AM. Ultrasonic real time imaging with a handheld-scanner. Part II-initial clinical experience. *Ultrasound Med Biol*. 1978;4(2):93-7.
22. Prinz C, Voigt JU. Diagnostic accuracy of a hand-held ultrasound scanner in routine patients referred for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(2):111-6.
23. Cardim N, Fernandez Golfin C, Ferreira D, Aubele A, Toste J, Cobos MA, et al. Usefulness of a new miniaturized echocardiographic system in outpatient cardiology consultations as an extension of physical examination. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(2):117-24.
24. Kimura BJ, Gilcrease GW 3<sup>rd</sup>, Showalter BK, Phan JN, Wolfson T. Diagnostic performance of a pocket-sized ultrasound device for quick-look cardiac imaging. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):32-6.
25. Andersen GN, Haugen BO, Graven T, Salvesen O, Mjølstad OC, Dalen H. Feasibility and reliability of point-of care pocket-sized echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(9):665-70.
26. Sicari R, Galderisi M, Voigt JU, Habib G, Zamorano JL, Lancellotti P, et al. The use of pocket-size imaging devices: a position statement of the European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(2):85-7.
27. Galderisi M, Santoro A, Versiero M, Lomoriello VS, Esposito R, Raia R, et al. Improved cardiovascular diagnostic accuracy by pocket size imaging device in non-cardiologic outpatients: the NaUSiCa (Naples Ultrasound Stethoscope in Cardiology) study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:51.
28. Egan M, Ionescu A. The pocket echocardiograph: a useful new tool?. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(6):721-5.

## O Consumo Agudo de Etanol Induz a Ativação da NAD(P)H Oxidase e Translocação da RhoA em Artérias de Resistência

*Acute Ethanol Intake Induces NAD(P)H Oxidase Activation and RhoA Translocation in Resistance Arteries*

Janaina A. Simplicio,<sup>2</sup> Ulisses Vilela Hipólito,<sup>2</sup> Gabriel Tavares do Vale,<sup>2</sup> Gláucia Elena Callera,<sup>3</sup> Camila André Pereira,<sup>2</sup> Rhian M Touyz,<sup>3</sup> Rita de Cássia Tostes,<sup>2</sup> Carlos R. Tirapelli<sup>1</sup>

Departamento de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas - Laboratório de Farmacologia - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (USP);<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Farmacologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (USP);<sup>2</sup> SP, Brasil; University of Ottawa<sup>3</sup>, Canada

### Resumo

**Fundamento:** O mecanismo da disfunção vascular induzido pelo consumo de etanol não é totalmente compreendido. Justifica-se, assim a identificação de mecanismos bioquímicos e moleculares que poderiam explicar tais efeitos.

**Objetivos:** Investigar se a ingestão aguda de etanol ativa a via vascular RhoA/Rho quinase em artérias de resistência e o papel das espécies reativas de oxigênio (ERO) derivadas da NAD(P)H oxidase nessa resposta. Nós também avaliamos se ocorreu translocação da p47phox e ativação da NAD(P)H oxidase após o consumo agudo de etanol.

**Métodos:** Ratos Wistar machos foram tratados com etanol via oral (1g/kg, p.o. gavagem) ou água (controle). Alguns ratos foram tratados com vitamina C (250 mg/kg, p.o. gavagem, 5 dias) antes de água ou etanol. O leito arterial mesentérico (LAM) foi coletado 30 min após a administração de etanol.

**Resultados:** A vitamina C preveniu o aumento da geração de ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) e lipoperoxidação no LAM induzidos pelo etanol. A atividade da catalase (CAT), da superóxido dismutase (SOD) e os níveis de glutathione reduzida (GSH), nitrato e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) não foram afetados após a ingestão aguda de etanol. A vitamina C e o 4-metilpirazol preveniram o aumento na geração de O<sub>2</sub><sup>-</sup> induzido pelo etanol em cultura de células do músculo liso vascular (CMLV). O etanol não afetou a fosforilação da proteína quinase B (Akt) e nem da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (nos resíduos de Ser<sup>1177</sup> ou Thr<sup>495</sup>) ou a reatividade vascular do LAM. A vitamina C preveniu o aumento da razão membrana:citosol da p47phox e a expressão da RhoA no LAM de rato induzido pelo etanol.

**Conclusão:** A ingestão aguda de etanol induz a ativação da via RhoA/Rho quinase por um mecanismo que envolve a geração de ERO. Nas artérias de resistência, o etanol ativa NAD(P)H oxidase induzindo a translocação da p47phox por um mecanismo redox-sensível. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):427-436)

**Palavras-chave:** Etanol; NADPH Oxidase; Ratos; Estresse Oxidativo; Ácido Ascórbico; Proteína rhoA de Ligação do GTP.

### Abstract

**Background:** The mechanism underlying the vascular dysfunction induced by ethanol is not totally understood. Identification of biochemical/molecular mechanisms that could explain such effects is warranted.

**Objective:** To investigate whether acute ethanol intake activates the vascular RhoA/Rho kinase pathway in resistance arteries and the role of NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) on such response. We also evaluated the requirement of p47phox translocation for ethanol-induced NAD(P)H oxidase activation.

**Methods:** Male Wistar rats were orally treated with ethanol (1g/kg, p.o. gavage) or water (control). Some rats were treated with vitamin C (250 mg/kg, p.o. gavage, 5 days) before administration of water or ethanol. The mesenteric arterial bed (MAB) was collected 30 min after ethanol administration.

**Results:** Vitamin C prevented ethanol-induced increase in superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) generation and lipoperoxidation in the MAB. Catalase and superoxide dismutase activities and the reduced glutathione, nitrate and hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) levels were not affected by ethanol. Vitamin C and 4-methylpyrazole prevented the increase on O<sub>2</sub><sup>-</sup> generation induced by ethanol in cultured MAB vascular smooth muscle cells. Ethanol had no effect on phosphorylation levels of protein kinase B (Akt) and eNOS (Ser<sup>1177</sup> or Thr<sup>495</sup> residues) or MAB vascular reactivity. Vitamin C prevented ethanol-induced increase in the membrane: cytosol fraction ratio of p47phox and RhoA expression in the rat MAB.

**Conclusion:** Acute ethanol intake induces activation of the RhoA/Rho kinase pathway by a mechanism that involves ROS generation. In resistance arteries, ethanol activates NAD(P)H oxidase by inducing p47phox translocation by a redox-sensitive mechanism. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):427-436)

**Keywords:** Ethanol; NADPH Oxidase; Rats; Oxidative Stress; Ascorbic Acid; rhoAGTP-Binding Protein.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Carlos Renato Tirapelli •

Avenida Bandeirantes 3900, Monte Alegre. CEP 14040 902, Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: crtirapelli@eerp.usp.br, crtילו@hotmail.com

Artigo recebido em 29/03/16; revisado em 12/04/16; aceito em 24/05/16.

DOI: 10.5935/abc.20160147

## Introdução

O consumo excessivo de etanol, frequentemente referido na literatura como “*binge drinking*”, é considerado um fator de risco para o sistema cardiovascular. *Binge drinking* está associado a um risco aumentado para eventos cardiovasculares, tais como aterosclerose, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio<sup>1-3</sup>. O mecanismo exato que envolve a disfunção cardiovascular associada com o consumo excessivo de álcool não foi totalmente elucidado, mas alterações da função vascular parecem exercer um papel fundamental<sup>4-6</sup>.

Um mecanismo importante pelo qual o etanol causa danos vasculares é pelo aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO). A formação de ânion superóxido ( $O_2^-$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) está associada à disfunção vascular.<sup>7,8</sup> A enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, [NAD(P)H] oxidase, é a principal fonte de ERO nas células endoteliais e nas células do músculo liso vascular (CMLV)<sup>9</sup>, sendo um fator essencial na disfunção vascular induzida por etanol<sup>10</sup>. A ativação da [NAD(P)H] oxidase é um processo complexo, mas a translocação da subunidade p47phox para a membrana, com posterior associação com o citocromo  $b_{558}$ , é uma etapa decisiva para a ativação da enzima.<sup>11</sup> Achados recentes do nosso laboratório mostraram que a ingestão aguda de etanol aumenta a geração de ERO derivados da NADPH oxidase em artérias de resistência.<sup>12</sup>

ERO influenciam na ativação de diversas vias de sinalização, incluindo as proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e a RhoA/Rho quinase, consideradas importantes mediadores de disfunção vascular. A ativação de vias redox-sensíveis regula o crescimento de células vasculares, a inflamação e a contração<sup>13</sup>. Um dado importante é que a ingestão aguda de etanol induz a ativação da [NAD(P)H] oxidase e a fosforilação de MAPK em artérias de resistência<sup>12</sup>. Além disso, o  $O_2^-$  é responsável pela rápida inativação do óxido nítrico (NO)<sup>14</sup> e, alterações na síntese e/ou biodisponibilidade do NO estão envolvidas no desenvolvimento de eventos vasculares clinicamente significantes.

No presente estudo, buscamos investigar se a ingestão aguda de etanol ativa a via da RhoA/Rho quinase em células vasculares de artérias de resistência, e o papel das ERO derivadas da [NAD(P)H] oxidase nessa resposta. Além disso, avaliamos a translocação da p47phox para a ativação da [NAD(P)H] oxidase induzida por etanol, e o efeito das ERO induzidas pelo etanol sobre a produção de NO. O ácido ascórbico (vitamina C) foi o antioxidante escolhido, uma vez que, segundo estudos anteriores<sup>15,16</sup>, reduz o estresse oxidativo na vasculatura.

## Métodos

### Administração aguda de etanol

Dose de 1g/kg de etanol (10mL/kg de etanol a 13% diluído em água) foi administrado por gavagem a 20 ratos Wistar machos (200-250g) mantidos em jejum por 12 h.<sup>12,16</sup> Aplicando esse modelo de administração, os níveis sanguíneos

de etanol mantêm-se no intervalo entre 20 e 24 mmol/L<sup>12,16,17</sup>. Ratos do grupo controle (n=20) receberam água (gavagem). Alguns animais foram tratados com vitamina C na dose de 250 mg/kg (gavagem) por 5 dias,<sup>16,18,19</sup> antes da administração de água (n=18) ou etanol (n=19). O tamanho da amostra foi baseado em estudos prévios.<sup>12,16,17</sup> O leito arterial mesentérico (LAM) foi isolado 30 min após a administração de etanol.<sup>17</sup> Todos os experimentos estavam de acordo com os princípios e diretrizes do comitê de ética em uso de animais da Universidade de São Paulo (#10.1.235.53.0).

### Detecção de $O_2^-$ no LAM de rato

A produção de  $O_2^-$  no LAM de ratos foi medida pelo método da quimioluminescência da lucigenina, conforme descrito anteriormente.<sup>12</sup> A luminescência foi medida em um luminômetro (Orion II Luminometer, Berthold detection systems, Pforzheim, Germany), e os resultados expressos em unidades relativas de luz (URL) por mg de proteína. As concentrações de proteína nas amostras foram medidas pelo método de Lowry (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).

### Detecção de $H_2O_2$ no LAM de rato

Para medir a concentração de  $H_2O_2$  no LAM de rato, foi utilizado o Amplex red® (#A22188, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), conforme descrito previamente.<sup>20</sup> Os resultados foram expressos em nmol por mg de proteína.

### Detecção de nitrato basal no LAM de rato

A concentração basal de nitrato no sobrenadante do homogeneizado de LAM foi avaliado usando um analisador de óxido nítrico Sievers (NOA™ 280, Sievers Instruments, CO, USA), conforme descrito previamente.<sup>12</sup> Os resultados foram expressos em  $\mu\text{mol/L}$  por mg de proteína.

### Avaliação das atividades da superóxido dismutase (SOD) e da catalase (CAT) em LAM de rato

A atividade da SOD no LAM de rato foi avaliada usando um kit disponível comercialmente (#19160, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). A atividade da SOD foi expressa como taxa de inibição (%) / mg de proteína. A atividade da CAT foi determinada conforme descrito anteriormente.<sup>12</sup> Uma unidade de CAT foi definida como a quantidade de enzima necessária para decompor 1  $\mu\text{mol}$  de  $H_2O_2$ /min.

### Avaliação da concentração de glutathione reduzida (GSH) em LAM de rato

A concentração de GSH no LAM foi determinada conforme descrito anteriormente.<sup>12</sup> Os resultados foram expressos em  $\mu\text{g}$  GSH por mg de proteína.

### Avaliação de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em LAM de rato

A concentração de TBARS no LAM foi determinada utilizando-se um kit disponível comercialmente (#10009055, Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA). Os resultados foram expressos em nmol por mg de proteína.

### Immunoblotting

O LAM de rato foi homogeneizado em um tampão de lise composto por 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7,4), NP-40 (1%), desoxicolato de sódio (0,5%) e SDS (0,1%). As amostras foram centrifugadas a 5000 × g por 10 min (4°C). Quarenta microgramas de proteína foram separadas por eletroforese em um gel de poli-acrilamida a 10%, e transferida para uma membrana de nitrocelulose. Leite desnatado (5%) diluído em solução salina tamponada (Tris) com Tween 20 foi usado para bloquear sítios de ligação não específicos (1 h a 24°C). As membranas foram incubadas por uma noite a 4°C com os seguintes anticorpos primários: p-eNOS (Ser<sup>177</sup>) (diluído 1:1000, 9571, Cell Signaling, Danvers, MA, USA), p-eNOS (Thr<sup>495</sup>) (diluído 1:1000, 9574, Cell Signaling), eNOS total (diluído 1:1000, 9572, Cell Signaling), P- proteína quinase B (P-Akt) (Ser<sup>473</sup>) (diluído 1:1000, 4058, Cell Signaling) e Akt total (diluído 1:1000, 9272, Cell Signaling). Em seguida, as membranas foram incubadas com anticorpos secundários por 90 min à temperatura ambiente e os sinais foram revelados pela exposição das membranas à uma solução de quimioluminescência e quantificados densitometricamente. Os resultados foram expressos pela razão entre proteínas não fosforiladas / proteínas totais.

### Fracionamento celular (membrana plasmática / citosol)

O LAM de rato foi homogeneizado em tampão de lise contendo Tris-HCl 50 mmol/L (pH 7,4), EDTA 2,5 mmol/L, EGTA 5 mmol/L, e inibidor de protease. Em seguida, centrifugado a 100 000 × g por 1 h, a 4°C. O sobrenadante (fração citosólica) foi coletado. O *pellet*, contendo a fração com partículas, foi ressuspenso em tampão de lise contendo Triton X-100 1%, e centrifugado a 10 000 × g por 10 min a 4°C. As membranas foram então incubadas com anticorpos específicos para RhoA (diluído 1:1000, sc-418, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA) ou p47phox (diluído 1:500, Santa Cruz Biotechnology), como publicado anteriormente.<sup>21</sup>

### Experimentos de reatividade vascular

Ratos machos Wistar foram anestesiados com uretana (1,25 g/kg, i.p., Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), e sacrificados por exsanguinação da aorta. Segmentos do terceiro ramo das artérias mesentéricas, medindo aproximadamente 2 mm de comprimento, foram colocados em um miógrafo para pequenos vasos (Danish Myo Tech, Model 620M, A/S, Århus, Denmark), conforme descrito previamente.<sup>22</sup> As artérias foram mantidas em solução Krebs Henseleit [(em mmol/L) NaCl 130, KCl 4,7, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,18, MgSO<sub>4</sub> 1,17, NaHCO<sub>3</sub> 14,9, glicose 5,5, EDTA 0,03, CaCl<sub>2</sub> 1,6], temperatura constante de 37°C, pH 7,4, e gaseificadas com uma mistura de O<sub>2</sub> 95% e CO<sub>2</sub> 5%. Curvas dose-resposta à fenilefrina (0,1 nmol/L–100 μmol/L) foram obtidas em artérias com endotélio intacto e na ausência de endotélio. As curvas para acetilcolina (0,1 nmol/L–10 μmol/L) foram obtidas nas artérias com endotélio intacto, pré-contraídas com fenilefrina (1 μmol/L). Curvas dose-resposta foram ajustadas com um programa não linear de ajuste de curvas (Graph Pad Prism 3.0; GraphPad Software Inc., San Diego, CA) e dois parâmetros farmacológicos foram analisados: pD<sub>2</sub> (logaritmo negativo da concentração molar da droga produzindo 50% da resposta máxima) e E<sub>max</sub> (efeito máximo induzido pelo agonista).

### Cultura de células e estimulação

CMLV derivadas do LAM de ratos machos foram isoladas e caracterizadas como descrito anteriormente.<sup>23</sup> Foram utilizadas células nas séries 4 a 8 isoladas de pelo menos 5 culturas diferentes de células primárias. As CMLV foram estimuladas com etanol (50 mmol/L, 5 min) na ausência e na presença de apocinina, um inibidor da NAD(P)H oxidase (10 μmol/L, 30 min), tiron (sequestrador de O<sub>2</sub><sup>-</sup>, 10 μmol/L, 30 min), 4-metilpirazol (4-MP) (10 μmol/L, 30 min), um inibidor seletivo de álcool desidrogenase (ADH,) ou vitamina C (100 μmol/L, 24 h). A concentração e o período de exposição ao etanol e aos antioxidantes foram baseados em estudos prévios.<sup>12,24</sup> A produção de ânion superóxido foi medida por quimioluminescência dependente de lucigenina como descrito acima, e expressa em porcentagem de aumento dos valores basais.

### Análise estatística

Os dados foram representados pela média ± erro padrão da média. A comparação entre os grupos foi realizada por análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de comparação múltipla de Bonferroni. Os dados apresentavam distribuição normal. Os resultados dos testes estatísticos com p<0,05 foram considerados significativos. As análises foram realizadas pelo programa Graph Pad Prism 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

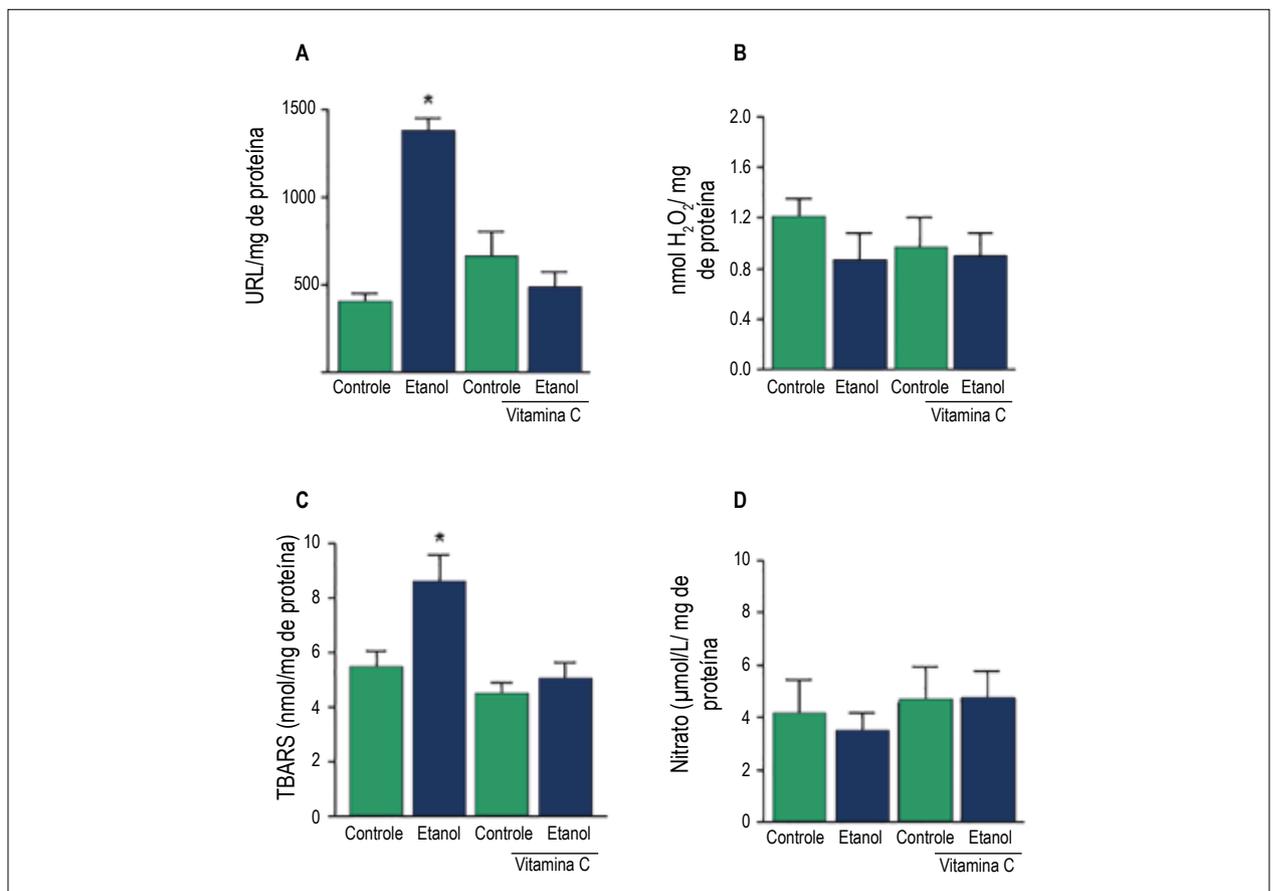
## Resultados

### Níveis de etanol sanguíneo

Conforme descrito previamente,<sup>12,16,17</sup> neste modelo de administração de etanol, os níveis sanguíneos de etanol variam de 20 a 24 mmol/L, os quais encontram-se dentro dos valores encontrados na corrente sanguínea humana após um episódio de *binge drinking*.<sup>25</sup>

### Efeito da ingestão aguda de etanol sobre os níveis de O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBARS, nitrato, GSH e atividades da SOD e CAT no LAM de ratos

Para verificar o efeito da ingestão aguda de etanol sobre a geração de ERO e peroxidação lipídica no LAM de rato, foi avaliada a geração de O<sub>2</sub><sup>-</sup> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, bem como a concentração de TBARS. A quimioluminescência dependente de lucigenina foi significativamente maior no LAM de ratos tratados com etanol, e o tratamento com vitamina C preveniu essa resposta (Figura 1A). Não foram observadas mudanças nos níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> após tratamento com etanol (Figura 1B). A vitamina C preveniu o aumento na concentração de TBARS induzido por ingestão aguda de etanol (Figura 1C). Uma vez que o estresse oxidativo está associado com menor biodisponibilidade de NO, nós avaliamos o efeito da ingestão aguda de etanol sobre a concentração de nitrato no LAM de rato. O tratamento com etanol não alterou os níveis basais de nitrato no LAM de rato (Figura 1D). Para avaliar o efeito do etanol sobre o estado antioxidante vascular, foram determinadas as atividades da SOD e CAT, bem como as concentrações de GSH no LAM de rato. Nossos resultados mostraram que a ingestão aguda de etanol não alterou as atividades da SOD e CAT (Figuras 2A e B), ou os níveis de GSH (Figura 2C).



**Figura 1** – Efeitos da ingestão aguda de etanol sobre os níveis de  $O_2$ ,  $H_2O_2$  e nitrito no leito arterial mesentérico de rato. Os níveis vasculares de  $O_2$  (A) e nitrito (D) foram determinados por quimioluminescência. Os níveis vasculares de  $H_2O_2$  foram determinados por fluorimetria (B). Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram medidas por colorimetria (C). Os resultados foram apresentados em média  $\pm$  erro padrão da média de 6-9 experimentos. \*Em comparação aos grupos controle, controle + vitamina C e etanol + vitamina C ( $p < 0,05$ , ANOVA).

#### Efeito de etanol sobre a geração de $O_2$ na cultura de CMLV de LAM

O efeito antioxidante da vitamina C foi testado na cultura de CMLV derivadas do LAM. A vitamina C preveniu o aumento da geração de  $O_2^-$  induzida por etanol (50 mmol/L, 5 min) em cultura de CMLV. A fim de avaliar o papel de um metabólito de etanol sobre a geração de  $O_2^-$  induzida por etanol, as células foram incubadas com 4-MP, um inibidor de ADH. 4-MP preveniu a geração de  $O_2^-$  induzida por etanol na cultura de CMLV (Figura 3).

#### Avaliação de fosforilação de Akt e eNOS no LAM de rato

Nossos resultados mostraram que não houve alteração na fosforilação da Akt no resíduo de Ser<sup>473</sup> ou da eNOS nos resíduos de Ser<sup>1177</sup> e Thr<sup>495</sup> após ingestão aguda de etanol ou tratamento com vitamina C (Figura 4).

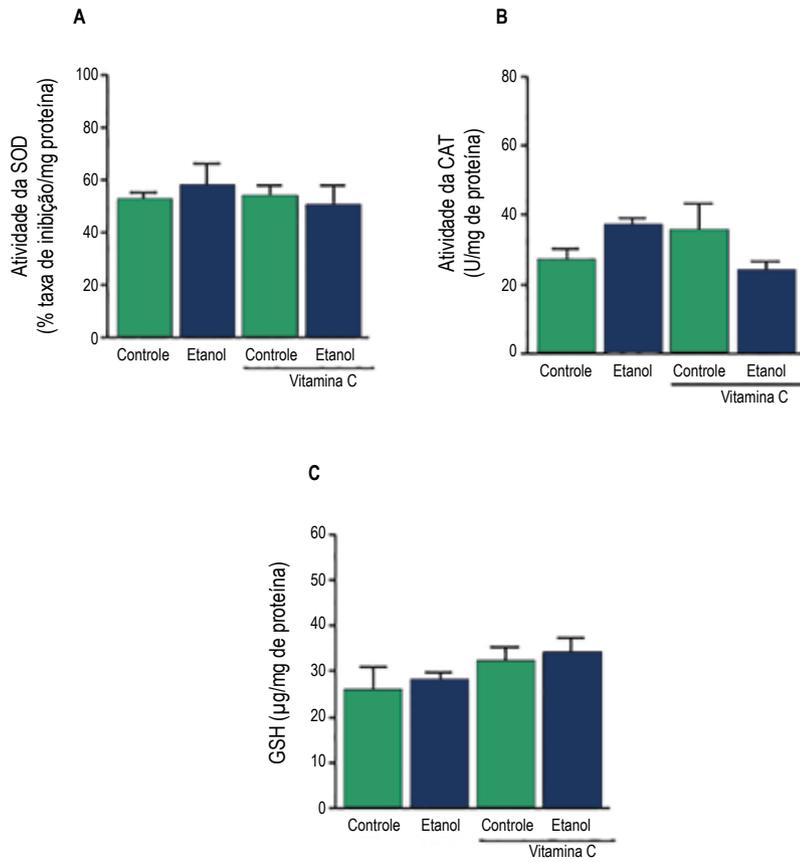
#### Avaliação da translocação da p47phox e RhoA em LAM de rato

Uma vez que a NAD(P)H oxidase é a principal fonte de ERO na vasculatura, e as ERO proveniente da NAD(P)H induzem a ativação da via de sinalização RhoA/Rho quinase, foi

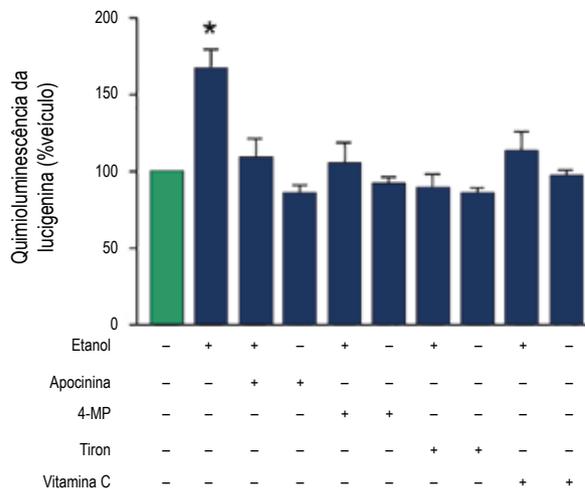
avaliado o efeito do etanol sobre a translocação da p47phox e RhoA. LAM de ratos tratados com etanol apresentaram um aumento significativo na expressão proteica da razão fração membrana/citosol da p47phox (Figura 5A) e na expressão proteica de RhoA (Figura 5B), indicando a translocação das proteínas. O tratamento com vitamina C preveniu o aumento da translocação da p47phox e da RhoA induzida pelo etanol.

#### Experimentos sobre a reatividade vascular da artéria mesentérica

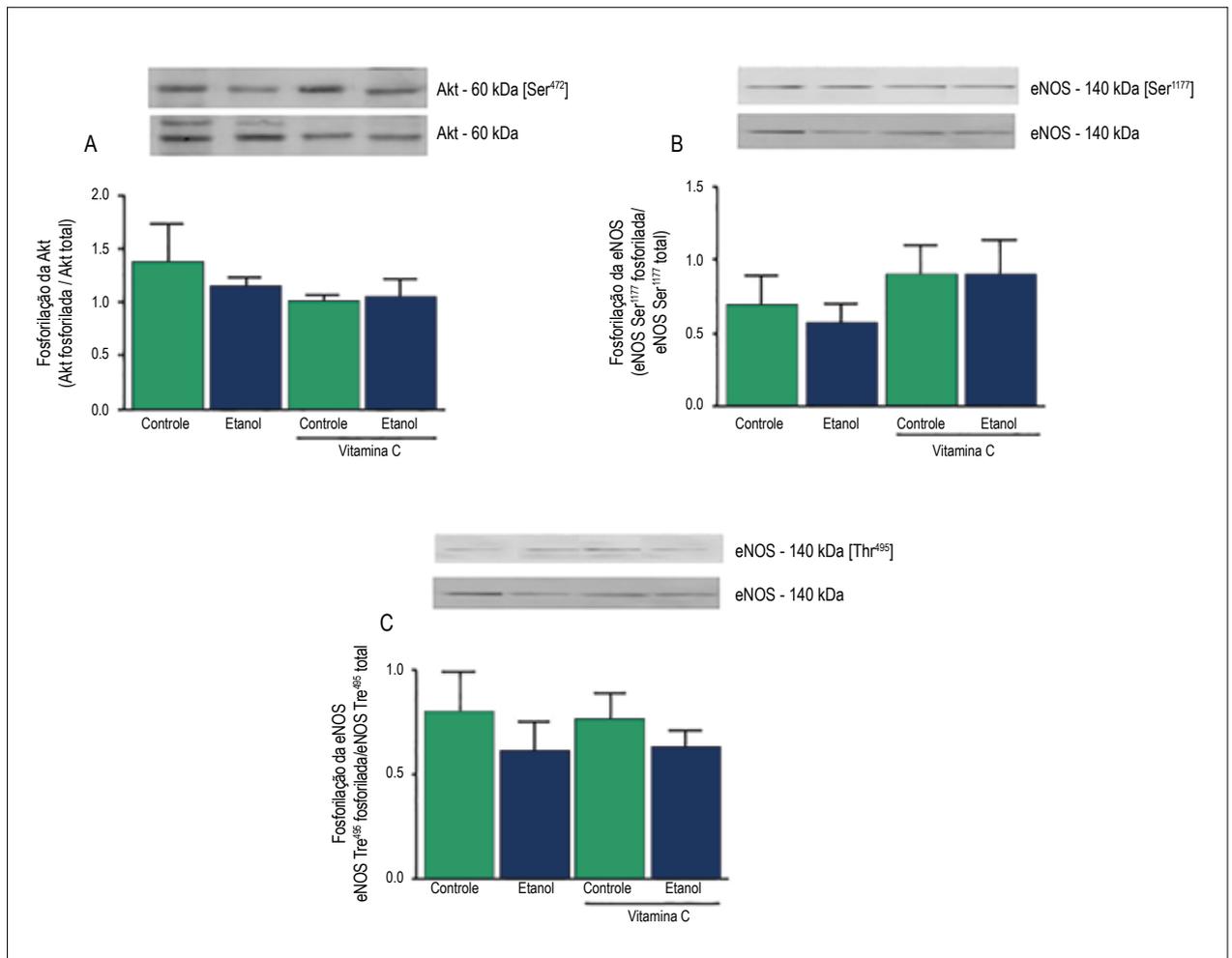
O tratamento com etanol não afetou o relaxamento induzido por acetilcolina ( $E_{max}$ :  $98,3 \pm 1,5\%$ ;  $pD_2$ :  $8,2 \pm 0,2$ ,  $n=6$ ), quando comparado aos grupos controle ( $E_{max}$ :  $100,3 \pm 2,3\%$ ;  $pD_2$ :  $8,1 \pm 0,4$ ,  $n=6$ ), controle + vitamina C ( $E_{max}$ :  $98,6 \pm 1,8\%$ ;  $pD_2$ :  $8,1 \pm 0,2$ ,  $n=4$ ) e etanol + vitamina C ( $E_{max}$ :  $99,8 \pm 0,4\%$ ;  $pD_2$ :  $7,8 \pm 0,3$ ,  $n=5$ ). Nas artérias com endotélio intacto, a ingestão aguda de etanol não afetou a contração (% KCl 120 mmol/L) induzida por fenilefrina ( $E_{max}$ :  $138,8 \pm 10,4\%$ ;  $pD_2$ :  $5,9 \pm 0,3$ ,  $n=5$ ), em comparação aos grupos controle ( $E_{max}$ :  $136,3 \pm 10,3\%$ ;  $pD_2$ :  $6,3 \pm 0,2$ ,  $n=4$ ), controle + vitamina C ( $E_{max}$ :  $112,9 \pm 2,4\%$ ;  $pD_2$ :  $6,3 \pm 0,1$ ,  $n=4$ ) e etanol + vitamina C ( $E_{max}$ :  $122,3 \pm 7,7\%$ ;  $pD_2$ :  $6,1 \pm 0,1$ ,  $n=6$ ). O mesmo foi observado



**Figura 2** – Efeitos da ingestão aguda de etanol sobre as atividades das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e os níveis de glutatona reduzida (GSH) no leito arterial mesentérico de rato. As atividades da SOD e CAT (A e B) e os níveis de GSH (C) foram determinados colorimetricamente. Os resultados foram apresentados em média ± erro padrão da média de 6-8 experimentos.



**Figura 3** – Efeito do tiron, da apocinina, do 4-metilpirazol (4-MP) e da vitamina C sobre a geração de  $O_2^-$  induzida por etanol na cultura de células vasculares do músculo liso de células do leito arterial mesentérico de rato. As células foram estimuladas com etanol (50 mmol/L, 5 min) na ausência de inibidor ou após incubação com tiron (10 µmol/L, 30 min), apocinina (10 µmol/L, 30 min), 4-MP (10 µmol/L, 30 min) ou vitamina C (100 µmol/L, 24 h). As barras representam média ± erro padrão da média de 7-11 experimentos. \*Comparado ao veículo ( $p < 0,05$ , ANOVA).



**Figura 4** – Efeitos da ingestão aguda de etanol sobre a fosforilação da proteína quinase B (Akt) e óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) no leito arterial mesentérico de rato. Parte superior: resultados de western blotting para expressão e fosforilação de Akt e proteína eNOS. Parte inferior: gráficos de coluna correspondentes mostrando dados densitométricos para fosforilação da Akt no resíduo de Ser<sup>473</sup> (A), eNOS no resíduo de Ser<sup>1177</sup> (B), eNOS no resíduo de Thr<sup>465</sup> (C). Os resultados foram apresentados em média  $\pm$  erro padrão da média de 4-6 experimentos.

nas artérias sem endotélio, em que o tratamento com etanol não afetou a contração induzida por fenilefrina ( $E_{\max}$ :  $135,1 \pm 7,2\%$ ;  $pD_2$ :  $6,1 \pm 0,1$ ,  $n=6$ ), em comparação aos grupos controle ( $E_{\max}$ :  $120,7 \pm 5,5\%$ ;  $pD_2$ :  $6,1 \pm 0,3$ ,  $n=5$ ), controle + vitamina C ( $E_{\max}$ :  $116,3 \pm 3,5\%$ ;  $pD_2$ :  $5,7 \pm 0,1$ ,  $n=4$ ) e etanol+ vitamina C ( $E_{\max}$ :  $144,3 \pm 10,4\%$ ;  $pD_2$ :  $6,1 \pm 0,3$ ,  $n=5$ ).

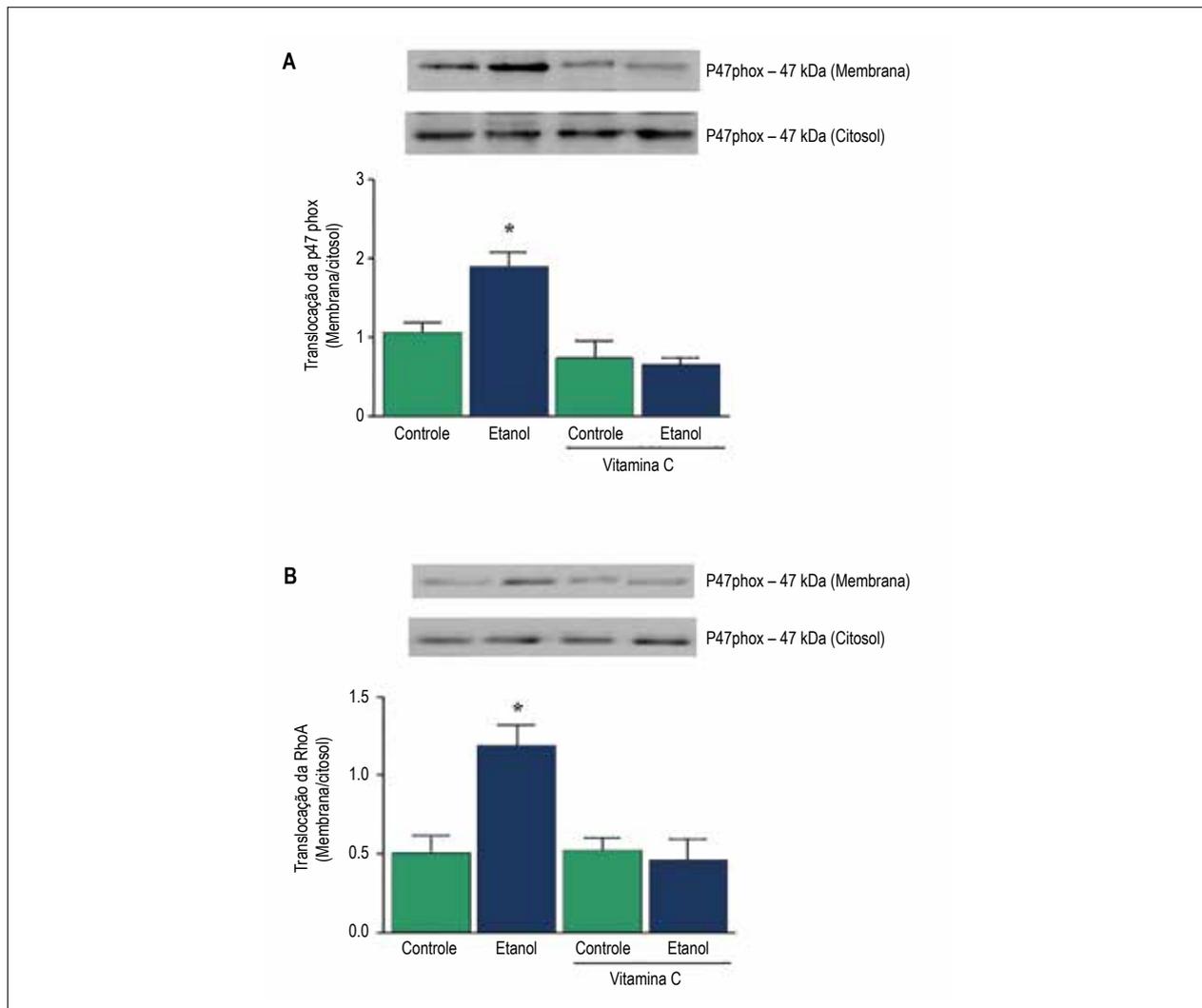
## Discussão

Os resultados presentes mostram que a ingestão aguda de etanol induz a translocação da RhoA e a ativação da NAD(P)H oxidase, pela translocação da p47phox em artérias de resistência. Apesar de aumentar a geração de ERO, a ingestão aguda de etanol não afeta a síntese ou a biodisponibilidade de NO nas artérias de resistência. A relevância de nossos achados ganha força ao considerarmos estudos prévios de nosso grupo de pesquisa<sup>12,16,17</sup> em que se demonstrou que, utilizando este mesmo modelo de administração de etanol, a concentração plasmática de etanol atingida é de 20-24 mmol/L, a qual corresponde à

encontrada em humanos após consumo excessivo de álcool,<sup>25</sup> ou em ratos após 30 min de administração oral de etanol.<sup>26</sup>

Nossos resultados demonstraram que o etanol aumentou a geração de  $O_2^-$  no LAM de rato, o que está de acordo com resultados prévios de nosso laboratório.<sup>12</sup>

Além disso, observou-se um aumento da peroxidação lipídica no LAM de rato após ingestão de álcool. O teste de quimioluminescência dependente de lucigenina baseia-se na ação enzimática da enzima NAD(P)H oxidase.<sup>27</sup> Nesse sentido, o aumento na quimioluminescência descrito neste estudo sugere que a enzima NAD(P)H oxidase seja uma importante fonte de geração de  $O_2^-$  induzida pelo etanol nas artérias de resistência. Esta ideia é corroborada pelo fato de que a apocinina inibiu a geração de  $O_2^-$  na cultura de CMLV. A vitamina C é um eficaz agente sequestrador de  $O_2^-$ ,<sup>28</sup> e, em nosso modelo, ela diminuiu a geração de  $O_2^-$  e a peroxidação lipídica em artérias de resistência. A propriedade antioxidante da vitamina C também está associada à menor ativação de NAD(P)H oxidase.<sup>15</sup>

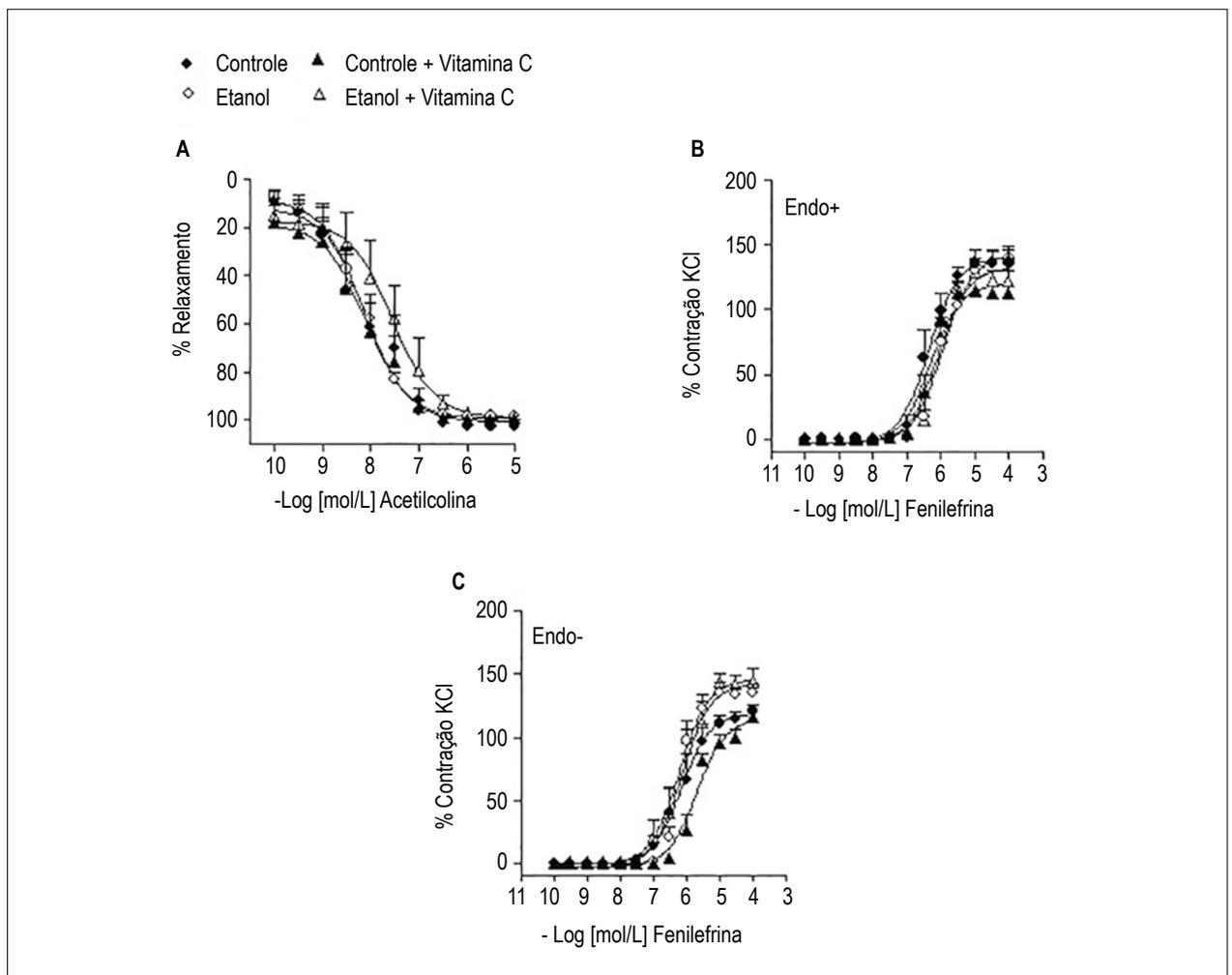


**Figura 5** - Efeitos da ingestão aguda de etanol sobre a translocação da p47phox e RhoA no leito arterial mesentérico (LAM) de rato. O gráfico de barra representa a translocação da p47phox e RhoA como razão da expressão membrana/citosol (A e B) no LAM de rato. Parte superior: resultados de western blotting. Resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média de 5-7 experimentos. \*em comparação aos grupos controle, controle + vitamina C e etanol + vitamina C ( $p < 0,05$ , ANOVA).

Em culturas de células CMLV, a vitamina C preveniu a geração de  $O_2^-$  induzida pelo etanol, sugerindo que a inibição da NAD(P)H oxidase pela vitamina C também pode estar envolvida na diminuição da geração vascular de  $O_2^-$  induzida pelo etanol.

ADH é uma enzima que atua na metabolização do etanol, e é funcionalmente ativa na vasculatura.<sup>29</sup> Foi descrito anteriormente que metabólitos do etanol estão envolvidos nos efeitos vasculares estimulados pelo etanol.<sup>30</sup> Para determinar um possível papel dos metabólitos do etanol sobre a geração de  $O_2^-$  induzido por etanol em artérias de resistência, foi avaliado o efeito do 4-MP nesse processo. A inibição do metabolismo do etanol mediado pela ADH levou à diminuição da geração de  $O_2^-$  induzida pelo etanol na cultura de CMLV. Assim, apresentamos uma evidência de que um metabólito de etanol, possivelmente o acetaldeído, é responsável pela geração de ERO em artérias de resistência.

A NAD(P)H oxidase é a principal fonte de ERO na vasculatura. A prototípica, Nox fagocítica é composta por cinco subunidades – três subunidades citosólicas, p40phox, p47phox e p67phox, e dois componentes associados à membrana, denominados gp91phox (Nox2) e p22phox. O complexo enzimático encontra-se dissociado nas células de repouso, mas é rapidamente ativado à estimulação celular. A fosforilação da p47phox em um resíduo de serina inicia a ativação da enzima, desencadeando a formação de um complexo composto por subunidades citosólicas. Essa resposta é seguida pela translocação do complexo citosólico à membrana, e associação com as subunidades gp91phox e p22phox (citocromo  $b_{558}$ ). Os componentes da NAD(P)H oxidase são expressos em células endoteliais e CMLV, e a translocação da subunidade p47phox mostrou-se essencial para a produção de ERO nessas células.<sup>31</sup> Em nosso estudo, foi observado o aumento da translocação da p47phox em LAM de ratos tratados com etanol, e tal efeito foi



**Figura 6** – Efeitos da ingestão aguda de etanol sobre a reatividade vascular à acetilcolina e fenilefrina. Curvas dose-resposta para acetilcolina foram obtidas no terceiro ramo das artérias mesentéricas com endotélio intacto (A). Curvas dose-resposta para fenilefrina foram obtidas nas artérias com endotélio (Endo+, B) e sem endotélio (Endo-, C). Resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média de 4-6 experimentos.

inibido pela vitamina C, sugerindo que o estresse oxidativo esteja envolvido na translocação da p47phox induzida pelo etanol e na ativação da NAD(P)H oxidase. Além disso, essa resposta reforça nossa ideia inicial de que a NAD(P)H oxidase esteja envolvida na geração de  $O_2^-$  induzida pelo etanol no LAM de rato. A ação inibitória da vitamina C sobre a translocação da p47phox foi previamente descrita.<sup>32</sup> Os mecanismos pelos quais a vitamina C inibe a translocação da p47phox não foram totalmente elucidados, mas parecem envolver a inibição dos ativadores da enzima NAD(P)H oxidase. Um grande número de proteínas está envolvido no complexo NAD(P)H oxidase, que inclui Rac GTPases, proteína quinase C (PKC) e c-Src.<sup>11</sup> Papparella et al.<sup>32</sup> demonstraram que a vitamina C inibiu a ativação da PKC com subsequente redução na translocação da p47phox e geração de ERO. O presente estudo não abordou o mecanismo exato pelo qual o etanol modula a atividade da NAD(P)H oxidase. Diferentes estímulos, tais como endotelina-1, angiotensina II, catecolaminas, trombina e fatores de crescimento (p.ex.: fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento derivado de

plaquetas) promovem ativação aguda da NAD(P)H oxidase na vasculatura.<sup>33</sup> Nós demonstramos anteriormente que o losartan, um antagonista de receptores  $AT_1$ , não impediu a geração de ERO induzida por etanol em LAM de rato,<sup>12</sup> descartando um possível papel da angiotensina II na ativação da NAD(P)H aqui descrita. Seria interessante outros estudos que avaliem a maneira exata que ingestão aguda de etanol induz a translocação de p47phox e a geração de ERO nas artérias de resistência.

O ânion superóxido é uma molécula altamente instável, reduzida à  $H_2O_2$  pela SOD<sup>34</sup>. Em nosso estudo, a ação antioxidante da vitamina C não estava relacionada com aumento da ativação da SOD, uma vez que não foi observada diferença na atividade da SOD no LAM após o tratamento com a vitamina. Além disso, uma vez que o tratamento com etanol não alterou a atividade da SOD, o aumento nos níveis de  $O_2^-$  induzido pelo etanol parece não estar relacionado com a redução da dismutação do  $O_2^-$  pela SOD. Tanto o  $O_2^-$  como o  $H_2O_2$  atuam como moléculas de sinalização, sendo o  $H_2O_2$  considerado o principal composto de sinalização,

dado sua relativa estabilidade e localização subcelular<sup>34</sup>. Por exemplo, o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ativa vias sensíveis à sinalização redox, tais como MAPK e Rho quinase<sup>35</sup>. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é intimamente regulado por enzimas intracelulares e extracelulares, incluindo CAT, que converte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em água e O<sub>2</sub>. Nossos resultados mostraram que a ingestão aguda de etanol não alterou os níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou a atividade da CAT no LAM de rato.

A disfunção endotelial é causada por um aumento na geração de ERO e redução na biodisponibilidade de NO, aumentando a inativação oxidativa do NO e/ou diminuindo sua síntese. No endotélio vascular, o NO é sintetizado pela eNOS. A Akt, uma proteína quinase serina/treonina, fosforila a eNOS, promovendo a ativação da enzima.<sup>36</sup> A fosforilação da eNOS no resíduo de Ser<sup>177</sup> é um requisito crucial para a ativação da eNOS, enquanto que a fosforilação no resíduo Tre<sup>495</sup> leva à inativação da enzima.<sup>36</sup> Neste trabalho, demonstramos que o etanol não teve efeito sobre a fosforilação Akt/eNOS, o que corroborou a observação de que a concentração de nitrito no LAM de rato não foi afetada pelo etanol. O etanol induz um aumento transitório na atividade da SOD e CAT, e tal resposta pode mudar o equilíbrio entre EROs e NO em direção aos níveis de NO.<sup>37</sup> Nesse sentido, o aumento induzido por etanol nas defesas antioxidantes poderia explicar a ausência de efeito do etanol sobre os níveis de NO no LAM de rato.

As ERO derivadas da NAD(P)H oxidase na vasculatura ativam alvos redox-sensíveis tais como RhoA/Rho quinase. O ânion superóxido e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ativam a via RhoA/Rho quinase, que representa uma importante classe de moléculas sinalizadoras reguladas pelo estado redox no sistema cardiovascular.<sup>13</sup> A via RhoA/Rho quinase regula muitas vias de sinalização intracelulares na vasculatura. A proteína Rho permanece em um ciclo entre sua forma inativa ligada ao GDP no citoplasma, e sua forma ativa ligada ao GTP na membrana celular,<sup>38</sup> e a translocação de RhoA para a membrana está associada com sua ativação. Os presentes achados mostraram que a ingestão de etanol aumentou a translocação de RhoA, o que sugere uma ativação da via RhoA/Rho quinase. Além do fato de a vitamina C ter prevenido a translocação de RhoA induzida pelo etanol sugerimos que essa resposta seja mediada por ERO. Esse resultado vai ao encontro de resultados anteriores mostrando que as ERO, principalmente O<sub>2</sub><sup>-</sup> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, estão ligados à ativação da via RhoA/Rho quinase.<sup>39</sup> Até nosso conhecimento, este é o primeiro estudo demonstrando uma interação direta entre ingestão de etanol, ERO derivadas de NAD(P)H oxidase, e a ativação da via de sinalização da RhoA/Rho quinase. A RhoA é abundantemente expressa nas CMLV e participa da vasoconstrição via fosforilação da cadeia leve de miosina e sensibilização das proteínas contráteis ao cálcio. Além disso, a ativação aumentada de RhoA foi associada à disfunção endotelial, resistência periférica aumentada e hipertensão.<sup>40</sup> Apesar da ativação da via de sinalização da RhoA/Rho quinase, a ingestão aguda de etanol não afetou a resposta contrátil induzida pela fenilefrina ou o relaxamento dependente do endotélio induzido por acetilcolina na artéria mesentérica. Esses resultados sugerem que a ativação da RhoA aqui descrita provavelmente ocorre antes do início das disfunções graves.

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. Em nosso estudo, todos os parâmetros foram avaliados quando o etanol atingiu sua concentração plasmática máxima. Não foi avaliado o período de ação do etanol na vasculatura após a administração de uma única dose. Portanto,

seria interessante a realização de estudos sobre o efeito de uma única dose de etanol ao longo do tempo. Outro ponto a ser considerado é que enquanto *binge drinking* em humanos é amplamente definido como o consumo de uma grande quantidade de etanol (4-5 doses) em um período de duas horas, em nosso estudo, a quantidade total de etanol (1g/kg) foi administrada em uma única dose.

A ativação da NAD(P)H oxidase, com aumento subsequente na geração de ERO, e a ativação das vias de sinalização redox-sensíveis, tais como a via RhoA/Rho quinase, são eventos importantes ligados à disfunção vascular e, segundo estudos anteriores,<sup>9,11,13</sup> exercem um papel na fisiopatologia de várias doenças cardiovasculares. *Binge drinking* está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, tais como acidente vascular cerebral, morte súbita, infarto do miocárdio, maior mortalidade após infarto do miocárdio,<sup>2,4</sup> e a progressão de aterosclerose carotídea.<sup>1</sup> Importante mencionar que mudanças na biologia vascular são mecanismos chaves para o risco aumentado de eventos cardiovasculares induzidos pelo consumo de álcool excessivo.<sup>6</sup> Assim, nossos resultados levantam a possibilidade de que não somente a ingestão crônica de etanol seja um fator de risco para eventos cardiovasculares, como a ingestão aguda de etanol também pode aumentar o risco de causar danos vasculares pelo aumento da geração de ERO e ativação de vias redox-sensíveis. Em geral, essas respostas desencadeadas pelo etanol poderiam predispor ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

## Conclusões

Em resumo, o principal achado inédito deste estudo é que a ingestão aguda de etanol induz a ativação da via RhoA/Rho quinase por um mecanismo que envolve a geração de ERO. Além disso, nós demonstramos, pela primeira vez, que o etanol ativa a NAD(P)H oxidase por estímulo da translocação da p47phox e por mecanismos redox-sensíveis em artérias de resistência.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise estatística: Simplicio JA, Hipólito UV, Vale GT, Pereira CA; Análise e interpretação dos dados: Simplicio JA, Hipólito UV, Vale GT, Pereira CA, Tostes RC; Redação do manuscrito: Simplicio JA, Hipólito UV, Tirapelli CR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Callera GE, Touyz RM, Tostes RC, Tirapelli CR.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

## Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(12):3001-6.
2. Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, Poikolainen K, Laatikainen T. Increased stroke risk is related to a binge-drinking habit. *Stroke.* 2008;39:3179-84.
3. Wannamethee C, Shaper AG. Alcohol and sudden cardiac death. *Br Heart J.* 1992;68(5):443-8.
4. Bau PF, Bau CH, Naujorks AA, Rosito GA. Early and late effects of alcohol ingestion on blood pressure and endothelial function. *Alcohol.* 2005;37(1):53-8.
5. Hijmering ML, de Lange DW, Lorscheid A, Kraaijenhagen RJ, van de Wiel A. Binge drinking causes endothelial dysfunction, which is not prevented by wine polyphenols: a small trial in healthy volunteers. *Neth J Med.* 2007;65(1):29-35.
6. Goslawski M, Piano MR, Bian JT, Church EC, Szczurek M, Phillips SA. Binge drinking impairs vascular function in young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):201-7.
7. Altura BM, Gebrewold A.  $\alpha$ -Tocopherol attenuates alcohol-induced cerebral vascular damage in rats: possible role of oxidants in alcohol brain pathology and stroke. *Neurosci Lett.* 1996;220(3):207-10.
8. Yogi A, Callera GE, Hipólito UV, Silva CR, Touyz RM, Tirapelli CR. Ethanol-induced vasoconstriction is mediated via redox-sensitive cyclo-oxygenase-dependent mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 2010;118(11):657-68.
9. Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34(1):5-14.
10. Ceron CS, Marchi KC, Muniz JJ, Tirapelli CR. Vascular oxidative stress: a key factor in the development of hypertension associated with ethanol consumption. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10(4):213-22.
11. Lassègue B, San Martín A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2012;110(10):1364-90.
12. Gonzaga NA, Callera GE, Yogi A, Mecawi AS, Antunes-Rodrigues J, Queiroz RH, et al. Acute ethanol intake induces mitogen-activated protein kinase activation, platelet-derived growth factor receptor phosphorylation, and oxidative stress in resistance arteries. *J Physiol Biochem.* 2014;70(2):509-23.
13. Montezano AC, Touyz RM. Reactive Oxygen Species, Vascular Nox, and Hypertension: Focus on Translational and Clinical Research. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(1):164-82.
14. Huie RE, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res Commun.* 1993;18(4):195-9.
15. Chen X, Touyz RM, Park JB, Schiffrin EL. Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke prone SHR. *Hypertension.* 2001;38(3Pt2):606-11.
16. Hipólito UV, Callera GE, Simplicio JA, De Martinis BS, Touyz RM, Tirapelli CR. Vitamin C prevents the endothelial dysfunction induced by acute ethanol intake. *Life Sci.* 2015;141:99-107.
17. Yogi A, Callera GE, Mecawi AS, Batalhão ME, Carnio EC, Antunes-Rodrigues J, et al. Acute ethanol intake induces superoxide anion generation and mitogen-activated protein kinase phosphorylation in rat aorta: a role for angiotensin type 1 receptor. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;264(3):470-8.
18. Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Ozdil S, Bolkent S. Combined effects of vitamin C, vitamin E, and sodium selenate supplementation on absolute ethanol-induced injury in various organs of rats. *Int J Toxicol.* 2007;26(6):513-23.
19. Cetin M, Devrim E, Serin Kiliçoglu S, Erguder IB, Namuslu M, Cetin R, et al. Ionic high-osmolar contrast medium causes oxidant stress in kidney tissue: partial protective role of ascorbic acid. *Ren Fail.* 2008;30(5):567-72.
20. Carda AP, Marchi KC, Rizzi E, Mecawi AS, Antunes-Rodrigues J, Padovan CM, et al. Acute restraint stress induces endothelial dysfunction: role of vasoconstrictor prostanoids and oxidative stress. *Stress.* 2015;18(2):1-11.
21. Callera GE, Tostes RC, Yogi A, Montezano AC, Touyz RM. Endothelin-1-induced oxidative stress in DOCA-salt hypertension involves NADPH-oxidase-independent mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(2):243-53.
22. Pereira CA, Ferreira NS, Mestriner FL, Antunes-Rodrigues J, Évora PR, Resstel LB, et al. Chronic fluoxetine treatment increases NO bioavailability and calcium-sensitive potassium channels activation in rat mesenteric resistance arteries. *Eur J Pharmacol.* 2015;765:375-83.
23. Callera GE, Touyz RM, Tostes RC, Yogi A, He Y, Malkinson S, et al. Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NADPH oxidase via c-Src. *Hypertension.* 2005;45(4):773-9.
24. Siow RC, Sato H, Leake DS, Pearson JD, Bannai S, Mann GE. Vitamin C protects human arterial smooth muscle cells against atherogenic lipoproteins: effects of antioxidant vitamins C and E on oxidized LDL-induced adaptive increases in cystine transport and glutathione. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(10):1162-70.
25. Lange JE, Voas RB. Defining binge drinking quantities through resulting blood alcohol concentrations. *Psychol Addict Behav.* 2001;15(4):310-6.
26. Schlorff EC, Husain K, Somani SM. Dose- and time-dependent effects of ethanol on plasma antioxidant system in rat. *Alcohol.* 1999;17(2):97-105.
27. Pagano PJ, Ito Y, Tornheim K, Gallop PM, Tauber AI, Cohen RA. An NADPH oxidase superoxide-generating system in the rabbit aorta. *Am J Physiol.* 1995;268(6 Pt 2):H2274-80.
28. Gotoh N, Niki E. Rates of interactions of superoxide with vitamin E, vitamin C, and related compounds as measured by chemiluminescence. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1115:201-7.
29. Haorah J, Knipe B, Leibhart J, Ghorpade A, Persidsky Y. Alcohol-induced oxidative stress in brain endothelial cells causes blood-brain barrier dysfunction. *J Leukoc Biol.* 2005;78(6):1223-32.
30. Rocha JT, Hipólito UV, Callera GE, Yogi A, Neto Filho Mdos A, Bendhack LM, et al. Ethanol induces vascular relaxation via redox-sensitive and nitric oxide-dependent pathways. *Vascul Pharmacol.* 2012;56(1-2):74-83.
31. Li M, Shah AM. Mechanism of endothelial cell NADPH oxidase activation by angiotensin II. Role of the p47phox subunit. *J Biol Chem.* 2003;278(14):12094-100.
32. Papparella I, Ceolotto G, Berto L, Cavalli M, Bova S, Cargnelli G, et al. Vitamin C prevents zidovudine-induced NAD(P)H oxidase activation and hypertension in the rat. *Cardiovasc Res.* 2007;73(2):432-8.
33. Lassegue B, Clempus RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(2):R277-97.
34. Freinbichler W, Colivicchi MA, Stefanini C, Bianchi L, Ballini C, Misini B, et al. Highly reactive oxygen species: detection, formation, and possible functions. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(12):2067-79.
35. Guyton KZ, Liu Y, Gorospe M, Xu Q, Holbrook NJ. Activation of mitogen-activated protein kinase by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Role in cell survival following oxidant injury. *J Biol Chem.* 1996;271(8):4138-42.
36. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature.* 1999;399(6736):597-601.
37. Haorah J, Floreani NA, Knipe B, Persidsky Y. Stabilization of superoxide dismutase by acetyl-L-carnitine in human brain endothelium during alcohol exposure: novel protective approach. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(8):1601-9.
38. Hall A. Small GTP-binding proteins and the regulation of the actin cytoskeleton. *Annu Rev Cell Biol.* 1994;10:31-54.
39. Jin L, Ying Z, Webb RC. Activation of Rho/Rho kinase signaling pathway by reactive oxygen species in rat aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(4):H1495-500.
40. Budzyn K, Marley PD, Sobey CG. Targeting Rho and Rho-kinase in the treatment of cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(2):97-104.

## Adesão ao Tratamento e Controle da Pressão Arterial após Participação no ReHOT

*Blood Pressure Treatment Adherence and Control after Participation in the ReHOT*

Nathália Silva de Jesus<sup>1</sup>, Armando da Rocha Nogueira<sup>2</sup>, Cacilda Oliveira Pachu<sup>2</sup>, Ronir Raggio Luiz<sup>3</sup>, Gláucia Maria Moraes de Oliveira<sup>1</sup>

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro<sup>1</sup>; Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro<sup>2</sup>; Instituto de Estudos em Saúde Coletiva<sup>3</sup>, RJ – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A falta de adesão ao tratamento medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das principais causas das baixas taxas de controle da doença.

**Objetivo:** Verificar a adesão e fatores relacionados a ela, além do controle pressórico de pacientes que participaram do ensaio clínico *Resistant Hypertension Optimal Treatment* (ReHOT).

**Método:** Estudo transversal que incluiu todos os 109 pacientes que concluíram o ReHOT há pelo menos 6 meses. Foram excluídos aqueles que não responderam ao novo recrutamento após três tentativas de contato telefônico. Foi realizada avaliação do controle pressórico através de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA; PA controlada: pressão arterial [PA] sistólica e diastólica de 24 horas < 130 x 80 mmHg) e avaliação da adesão através de respostas ao questionário *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) validado por Bloch, Melo e Nogueira (2008). A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS statistics 21.0. Para verificar a normalidade da distribuição dos dados, utilizamos testes de curtose e assimetria. As variáveis relacionadas ao objeto de estudo são apresentadas por meio de estatística descritiva. Comparações entre a adesão ao tratamento e demais variáveis foi realizada com o teste *t* de Student para variáveis independentes e teste do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Para a análise entre pacientes considerando a adesão ao tratamento e controle da PA, foram criados quatro grupos: G0, G1, G2 e G3. Em todos os testes estatísticos consideramos um nível de significância de 5%.

**Resultados:** Durante o ReHOT, 80% dos pacientes apresentaram controle pressórico e adesão ao tratamento. Do total de 96 pacientes reavaliados, apenas 52,1% foram identificados como tendo HAS controlada através da avaliação da MAPA e 31,3% apresentaram adesão pelo MMAS. Quando consideradas outras medidas da MAPA, verificou-se que 64,6% dos pacientes não apresentavam descenso noturno e 23% e 12,5% apresentavam efeito do avental branco e falso controle da PA, respectivamente. A escolaridade apresentou tendência a ser um fator determinante de falta de adesão ( $p = 0,05$ ). O número de medicamentos e a HAS resistente (HAR) tiveram uma relação significativa com o controle da PA medida por MAPA ( $p = 0,009$  e  $p = 0,001$ , respectivamente). A HAR teve relação significativa com o grupo G0 (sem controle e sem adesão,  $p = 0,012$ ).

**Conclusão:** Houve redução do controle da PA e da adesão pelo MMAS após pelo menos 6 meses de participação no ensaio clínico ReHOT. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):437-445)

**Palavras-Chave:** Hipertensão; Pressão Arterial; Adesão a Medicação; Ensaio Clínico; Anti-Hipertensivos; Inquéritos e Questionários.

### Abstract

**Background:** Lack of adherence to pharmacological treatment is one of the main causes of low control rates in hypertension.

**Objective:** To verify treatment adherence and associated factors, as well as blood pressure (BP) control in participants of the *Resistant Hypertension Optimal Treatment* (ReHOT) clinical trial.

**Method:** Cross-sectional study including all 109 patients who had completed the ReHOT for at least 6 months. We excluded those participants who failed to respond to the new recruitment after three phone contact attempts. We evaluated the BP control by ambulatory BP monitoring (ABPM; controlled levels: 24-hour systolic and diastolic BP < 130 x 80 mmHg) and analyzed the patients' treatment adherence using the *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) questionnaire validated by Bloch, Melo, and Nogueira (2008). The statistical analysis was performed with the software IBM SPSS statistics 21.0. We tested the normality of the data distribution with kurtosis and skewness. The variables tested in the study are presented with descriptive statistics. Comparisons between treatment adherence and other variables were performed with Student's *t* test for independent variables and Pearson's chi-square or Fisher's exact test. To conduct analyses among patients considering adherence to treatment and BP control, we created four groups: G0, G1, G2, and G3. We considered a 5% significance level in all tests.

**Results:** During the ReHOT, 80% of the patients had good BP control and treatment adherence. Of 96 patients reevaluated in the present study, only 52.1% had controlled hypertension when assessed by ABPM, while 31.3% were considered adherent by the MMAS. Regarding other ABPM measures, we observed an absence of a nocturnal dip in 64.6% of the patients and a white-coat effect and false BP control in 23% and 12.5%, respectively. Patients' education level showed a trend towards being a determinant factor associated with lack of adherence ( $p = 0.05$ ). Resistant hypertension and number of medications were significantly associated with BP control assessed by ABPM ( $p = 0.009$  and  $p = 0.001$ , respectively). Resistant hypertension was also significantly associated with group G0 (patients with no control or adherence,  $p = 0.012$ ).

**Conclusion:** There was a decrease in BP control and adherence measured by the MMAS after participation of at least 6 months in the ReHOT clinical trial. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):437-445)

**Keywords:** Hypertension; Arterial Pressure, Medication Adherence; Clinical Trial; Antihypertensive Agents; Survey and Questionnaires.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, nº 255 / 8º andar – Ilha do Fundão. CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ –Brasil.

E-mail: [glauciamoraesoliveira@gmail.com](mailto:glauciamoraesoliveira@gmail.com); [glauciam@cardiol.br](mailto:glauciam@cardiol.br)

Artigo recebido em 12/02/16; revisado em 31/05/16; aceito em 02/06/16

DOI: 10.5935/abc.20160165

## Introdução

As doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de mortalidade no mundo e têm a hipertensão arterial sistêmica (HAS) como um dos fatores de risco de maior prevalência.<sup>1</sup> Segundo o *Global Burden of Disease* que avaliou a carga global de doenças em 188 países, entre 1990–2013 a HAS foi o segundo mais importante fator de risco identificável, responsável por 10,4 milhões de mortes.<sup>2</sup> A HAS tem alta prevalência no mundo, afetando cerca de 30 a 45% da população em geral e aumentando acentuadamente com o envelhecimento.<sup>3</sup> No Brasil a frequência de adultos que relataram por contato telefônico terem recebido diagnóstico de HAS foi de 15,2% em Palmas e 30,7% no Rio de Janeiro.<sup>4</sup>

Um estudo realizado na Ilha do Governador (Rio de Janeiro) entre 1999 e 2009 para avaliar a mortalidade cardiovascular em hipertensos encontrou um risco de morte cardiovascular três vezes maior em indivíduos hipertensos quando comparados a normotensos.<sup>5</sup> Apesar das evidências da eficácia do tratamento anti-hipertensivo em diminuir a mortalidade e morbidade cardiovascular, os percentuais de controle da pressão arterial (PA) são muito baixos. Segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (VIDBHA), estas taxas variam entre 20% e 40%.<sup>1</sup> O controle da PA nos hipertensos tem relação direta com a adesão ao tratamento prescrito, que por sua vez é um dos principais fatores responsáveis pela HAS não controlada.<sup>6</sup>

No Brasil, um estudo de revisão demonstrou taxas de não adesão de 49% no Rio de Janeiro e 25% em São Luiz entre 2000 e 2009.<sup>7</sup> Entre os distintos fatores que interferem neste processo, podemos citar o nível socioeconômico, sexo, idade, escolaridade, complexidade do esquema terapêutico, relação com a equipe de saúde e ausência de sintomas.<sup>8</sup> A não adesão ao tratamento não deve ser confundida com a ocorrência de hipertensão arterial resistente (HAR), que é definida como a ocorrência de níveis de PA acima da meta ( $\geq 140 \times 90$  mmHg) apesar da utilização de três anti-hipertensivos de classes diferentes, incluindo um diurético em doses ideais.<sup>9</sup> Pacientes com HAR devem ter obrigatoriamente uma boa adesão ao tratamento, pois a falta de adesão – denominada pseudoresistência – pode levar à adição desnecessária de novos medicamentos ao tratamento.

Em 2010, foi realizado um ensaio clínico multicêntrico com pacientes hipertensos, o *Resistant Hypertension Optimal Treatment* (ReHOT),<sup>10</sup> com o objetivo de identificar pacientes resistentes e padronizar seus esquemas terapêuticos. Nesse estudo, as taxas de controle da PA e adesão ao tratamento foram de aproximadamente 80% (dados ainda não publicados).

Os métodos existentes para avaliação da adesão ao tratamento podem ser classificados em diretos (como medidas analíticas por meio de metabólitos do medicamento ou de marcadores químicos de maior permanência no organismo que verificam se o medicamento foi administrado ou tomado na dose e frequência necessárias) e indiretos (como a contagem de comprimidos, relatório do usuário, opinião do médico, comparecimento às consultas e utilização de questionários validados).<sup>7,11</sup> Entre esses últimos, os mais empregados são os questionários validados, como o teste de Morisky e Green, composto por quatro perguntas (TMG4) para identificar

atitudes e comportamentos frente à tomada de medicamentos. Atribui-se um ponto a cada resposta negativa do paciente e aquele que obtiver pontuação quatro é caracterizado como tendo tendo adesão. Pontuações iguais ou inferiores a três caracterizam o paciente como não tendo adesão.<sup>12</sup> O TMG4 é considerado um teste de referência por ser um instrumento simples, validado e de fácil aplicação na prática clínica, além de ser o teste mais utilizado em estudos para avaliar a adesão ao tratamento.<sup>7,13</sup>

A avaliação da adesão ao tratamento é fundamental na elaboração de estratégias de saúde pública e individual. Deste modo, o presente estudo teve como objetivo avaliar a adesão ao tratamento, o controle pressórico e os fatores relacionados à não adesão em pacientes com pelo menos 6 meses de participação no ensaio clínico ReHOT.

## Métodos

Estudo transversal realizado entre maio de 2014 e junho de 2015 em uma coorte de hipertensos participantes do ensaio clínico ReHOT. Os pacientes selecionados foram recrutados do posto de atendimento médico (PAM) José Paranhos Fontenelle, da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de Manguinhos e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Foram incluídos no estudo todos os pacientes que concluíram o ReHOT e excluídos aqueles que após três tentativas de contato telefônico não responderam ao novo recrutamento.

O ReHOT foi um estudo multicêntrico prospectivo e randomizado realizado entre maio de 2011 e junho de 2013 em 26 centros no Brasil para identificação de pacientes hipertensos resistentes e padronização de esquemas terapêuticos. Os critérios de inclusão foram idade entre 18 e 75 anos, PA sistólica (PAS)  $\geq 160$  mmHg e  $\leq 220$  mmHg e/ou PA diastólica (PAD)  $\geq 100$  mmHg e matrícula regular no centro participante. Os critérios de exclusão foram PAS  $> 220$  mmHg, eventos cardiovasculares (acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio) ou procedimentos cardiovasculares com menos de 6 meses de evolução, insuficiência renal estágios IV e V, insuficiência cardíaca classe funcional III e IV, história de doença maligna com expectativa de vida  $< 2$  anos, alcoolismo, doenças psiquiátricas, ausência de contracepção (se mulher em idade fértil), gravidez, arritmias graves, valvopatias, bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º e 3º grau sem marca-passo, hipercalemia ( $> 5,0$  mEq/L), hepatopatia grave, doença renovascular e hiperaldosteronismo, história de hipersensibilidade a alguma das drogas incluídas no protocolo do estudo, exame de fundo de olho com alterações grau III e IV, e necessidade de uso de betabloqueadores por insuficiência cardíaca ou coronariana. O protocolo de pesquisa desta série de estudos foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do centro coordenador (INCOR), do HUCFF e pela Secretaria Municipal de Saúde (SMS). O comitê de ética em pesquisa do HUCFF aprovou também uma emenda do protocolo submetida para extensão do estudo. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (protocolo nº 189/09).

O ReHOT incluiu 1927 indivíduos distribuídos entre os 26 centros participantes. No centro do HUCFF, foram recrutados e avaliados 123 indivíduos com HAS estágios II

e III para estimar a prevalência da HAR na primeira fase do ensaio (visitas 0 a 3). Estes pacientes foram tratados por 12 semanas segundo recomendações das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>1</sup> (clortalidona 25 mg uma vez ao dia, enalapril 20 mg duas vezes ao dia e anlodipino 5 mg uma vez ao dia, com possibilidade de aumento para duas vezes ao dia). Pacientes com histórico de reação adversa ao enalapril, ou que apresentaram reação a esse medicamento durante o ensaio, foram tratados com losartana 50 mg duas vezes ao dia. Todos os pacientes receberam orientações sobre redução no consumo de sódio e prática de atividade física, e foram avaliados por uma equipe multidisciplinar composta por médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Durante as visitas, a adesão ao tratamento foi avaliada através da contagem de medicamentos. Durante o estudo (visitas 1 e 3), foram realizadas medidas da PA, medida ambulatorial da PA (MAPA), eletrocardiograma (ECG), exames laboratoriais de rotina (lipidograma, eletrólitos, função renal, glicemia e EAS). Na visita 1, foi realizada uma caracterização fenotípica especial para identificar os fenótipos com predomínio de aumento de atividade do sistema renina-angiotensina (SRA) ou simpático, incluindo dosagem urinária e plasmática de aldosterona e excreção de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> em urina de 24 horas, além da coleta de sangue para organização de (soro)genotecas e biotecas. A fase 2 (visitas 4 a 5) teve como principal objetivo avaliar a quarta droga a ser introduzida no esquema terapêutico para controle da HAR. Os pacientes classificados como hipertensos resistentes verdadeiros foram randomizados para tratamento com clonidina 0,100 mg duas vezes ao dia (que poderia ser titulada para 0,200 mg e 0,300 mg duas vezes ao dia) e espironolactona 12,5 mg (que poderia ser titulada para 25 mg e 50 mg). Após 24 semanas, na conclusão do ensaio na visita 6, todos os exames laboratoriais de rotina, ECG e MAPA foram repetidos para nova avaliação.<sup>10</sup>

Dos 123 pacientes que participaram do ensaio clínico ReHOT no centro do HUCFF, 109 concluíram o estudo, 14 foram excluídos durante o ReHOT (três por não suportarem o esquema por efeito do avelal branco (EAB), três por perda de seguimento, dois por decisão do próprio paciente, dois por decisão do médico, dois por evento adverso não relacionado ao uso dos medicamentos e dois por evento adverso relacionado ao uso dos medicamentos). Os 109 pacientes que concluíram o ensaio foram recrutados através de contato telefônico para nova avaliação, dos quais 13 foram excluídos após três tentativas de contato sem sucesso. Foram realizadas duas visitas (visitas 1 e 2). Na visita 1, os pacientes passaram por uma consulta médica e outra farmacêutica para preenchimento de formulários de coleta de dados para identificação de características sociodemográficas (escolaridade, raça, sexo, idade, estado civil e ocupação), comorbidades, tabagismo, alcoolismo, medidas antropométricas (peso e altura), uso de medicamentos e medida convencional da PA realizada segundo recomendações da VIDBHA<sup>1</sup> (PA controlada: PAS e PAD < 140 x 90 mmHg) e colocação da MAPA para avaliação do controle pressórico (PA controlada: PAS e PAD de 24 horas < 130 x 80 mmHg). A MAPA foi realizada com o aparelho oscilométrico *Spacelabs Healthcare*, modelo 90207 (equipamentos *ABP Report Management System*, versão 3.0.0.9). Foram considerados válidos os exames de

MAPA que obtiveram 80% das leituras e, quando esse valor não era atingido, uma nova MAPA era realizada. A leitura da PA foi feita a cada 15 minutos durante o dia e a cada 20 minutos durante a noite e os parâmetros utilizados para análise foram a PAD e PAS do resumo da média geral (valores correspondentes ao período de 24 horas). O descenso noturno (DN) foi padronizado como uma queda da PA  $\geq$  10% do período de vigília para o de sono.<sup>14</sup> O EAB foi considerado presente quando um indivíduo apresentava uma PA medida em consultório fora da meta de controle e uma MAPA normal. Porém, se a PA de consultório estivesse controlada, mas durante a MAPA estivesse elevada, o paciente era classificado como tendo um falso controle.<sup>13</sup>

Na visita 2, realizada no dia seguinte à visita 1, os pacientes fizeram a retirada da MAPA e responderam ao questionário *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS), validado por Bloch et al.,<sup>15</sup> para avaliar a adesão ao tratamento. Pacientes com respostas negativas para todas as perguntas foram considerados como tendo adesão ao tratamento.

A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS 21.0. As variáveis relacionadas ao objeto de estudo são apresentadas por meio de estatística descritiva. Para verificar a normalidade da distribuição dos dados, realizamos medidas de curtose e assimetria; os dados foram considerados como tendo distribuição normal. A comparação entre a adesão ao tratamento e as demais variáveis foi realizada com o teste *t* de Student para variáveis independentes, teste de qui-quadrado de Pearson, ou teste exato de Fisher. Em todos os testes estatísticos, consideramos um nível de significância de 5%.

Para a análise entre pacientes considerando adesão e controle da PA, nós criamos quatro grupos: grupo 0 (G0, sem controle e sem adesão, composto por 32 pacientes), grupo 1 (G1, sem adesão e com controle, com 34 pacientes), grupo 2 (G2, com adesão e sem controle, com 14 pacientes e grupo 3 (G3, com adesão e com controle, com 16 pacientes).

## Resultados

Entre os 96 pacientes incluídos no estudo, a maior parte era de raça não branca. A média de idade foi de 53,9 anos (26–76 anos), 56,2% (n = 54) eram mulheres, 55,2% (n = 53) tinham até 9 anos de estudo, 57,3% (n = 55) tinham companheiros, 17,7% (n = 17) eram tabagistas, 36,5% (n = 35) eram etilistas, 27,1% (n = 26) eram diabéticos e 30,2% (n = 29) apresentavam dislipidemia. Todos os pacientes tinham prescrição de no mínimo dois e no máximo quatro anti-hipertensivos. Na amostra geral, 45,8% (n = 44) dos pacientes estavam em uso de dois medicamentos, 41,7% (n = 40) de três medicamentos e 11,5% (n = 11) de quatro medicamentos. Apenas um paciente relatou não estar em uso de nenhum medicamento por decisão própria, ainda que sua prescrição fosse de quatro medicamentos. No total, 12,5% (n = 12) dos pacientes foram classificados como hipertensos resistentes durante o estudo ReHOT (Tabela 1). Em relação aos fatores associados à adesão ao tratamento, a escolaridade teve tendência a ser um fator determinante (p = 0,05). O número de medicamentos e a presença de HAR mostraram relação significativa com o controle da PA medida pela MAPA (p = 0,009 e p = 0,001, respectivamente).

Ao todo, 52,1% (n = 50) dos 96 pacientes avaliados no presente estudo foram identificados como tendo HAS controlada (< 130 x 80 mmHg) pelas medidas de MAPA de 24 horas. Ao final do ReHOT, esta taxa de controle da PA foi de 79,2% (n = 76).

Quando consideramos as outras medidas da MAPA, encontramos que 64,6% (n = 62) dos pacientes apresentaram ausência de DN, 23% (n = 22) apresentavam EAB e 12,5% (n = 12) apresentavam falso controle da PA (Tabela 2).

Dos 96 pacientes que concluíram o estudo, somente 31,3% (n = 30) apresentaram adesão ao tratamento de acordo com o MMAS. A associação entre a adesão e os valores da MAPA demonstrou que 16,7% (n = 16) apresentaram adesão ao tratamento e controle da PA, enquanto que 14,6% (n = 14) apresentaram adesão ao tratamento porém sem controle da PA. Em relação à não adesão ao tratamento, 35,4% (n = 34) dos pacientes não alcançaram controle da PA e 33,3% (n = 32) não tiveram adesão ao tratamento, apesar de terem apresentado controle da PA através da MAPA (Tabela 3).

Quando o desempenho do questionário foi avaliado em diferentes subgrupos, identificamos que entre 12 pacientes considerados com tendo falso controle, 75% (n = 9) apresentavam controle da PA medida em consultório, mas falta de controle da PA medida pela MAPA. Em outro subgrupo composto por hipertensos resistentes, observamos que 91,6% (n = 11) dos pacientes apresentava descontrole da PA medida pela MAPA e 66,7% (n = 8) não apresentavam adesão (Tabela 2).

A Tabela 4 mostra a relação entre os fatores considerados como tendo influência sobre a adesão ao tratamento e os grupos de pacientes de acordo com a adesão e o controle da PA pela MAPA. O sexo feminino foi o mais prevalente em todos os grupos (G0, G1, G2 e G3) e que a média de idade variou entre os grupos e foi maior no G3 (56,19 ± 9,0 anos). A maioria dos pacientes em cada um dos grupos não era branca, tabagista ou alcoolista, tinha companheiros e não apresentava diabetes, dislipidemia ou HAR. A média de medicamentos prescritos foi maior no G2 (2,92 ± 0,83). O grupo G0 apresentou mais hipertensos resistentes (p = 0,012) e maior média de tempo de seguimento após ReHOT (20,4 ± 9,2 meses). A escolaridade foi diferente entre os dois primeiros grupos (G0 e G1) nos quais a maioria dos pacientes tinha até 9 anos de estudo, e entre os dois últimos grupos (G2 e G3), nos quais os pacientes tinham mais de 9 anos de estudo.

Apesar da taxa de adesão ter sido menor que a de não adesão, a maior parte dos pacientes (55,2%, n = 53) relataram não ter problema em lembrar de tomar seus medicamentos. Em relação à interrupção do tratamento, 85,4% (n = 82) e 85,7% (n = 84) declararam não parar de tomar seus medicamentos quando se sentem melhor ou pior, respectivamente (Tabela 5).

## Discussão

Alguns estudos<sup>16-18</sup> vêm correlacionando com a não adesão ao tratamento e consequente falta de controle da HAS algumas variáveis como sexo, idade, escolaridade, raça, estado civil, tabagismo, alcoolismo, presença de comorbidades, tempo

de seguimento e número de medicamentos em uso. Neste estudo, a escolaridade apresentou tendência a ser um fator determinante da não adesão ao tratamento. Apesar da literatura citar a escolaridade como um possível fator na adesão ao tratamento, poucos estudos têm encontrado uma associação direta entre ambos. Martins et al.,<sup>19</sup> em um estudo para avaliação da adesão ao tratamento por pacientes hipertensos utilizando também o MMAS, não encontraram uma relação significativa entre o grau de escolaridade e a adesão, apesar da população no estudo desses autores ter sido composta principalmente por indivíduos com baixa escolaridade. O número pequeno de indivíduos avaliados no presente estudo (n = 96) provavelmente influenciou esse resultado. Esta questão é de grande importância clínica no que diz respeito à compreensão das orientações pelo paciente. Indivíduos com baixa escolaridade apresentam maior dificuldade tanto no entendimento da prescrição e das informações nas bulas dos medicamentos, quanto na compreensão das informações comunicadas pelo profissional de saúde.<sup>19</sup>

Outro fator descrito na literatura relacionado à adesão ao tratamento é o número de medicamentos prescritos. Em nosso estudo, não encontramos uma relação significativa entre o número de medicamentos e a adesão ao tratamento, porém, quando relacionamos o número de medicamentos com a falta de controle da PA, observamos uma relação significativa entre eles. Quanto maior o número de medicamentos utilizados, maior o risco de interações e reações adversas, resultando na diminuição da adesão ao tratamento e, conseqüentemente, um pior controle da PA. Com isso, uma estratégia importante para melhorar a adesão e o controle da PA é simplificar o tratamento.<sup>13,20</sup>

O presente estudo observou uma relação significativa entre a HAR e o controle da PA medida pela MAPA. Dos 12 pacientes com HAR presentes na amostra, 11 apresentavam descontrole da PA. Destes, oito foram considerados sem adesão pelo MMAS, o que impõe uma questão importante, já que ao não apresentarem adesão, estes pacientes não podem ser considerados resistentes verdadeiros. Isto implica em uma decisão entre um aumento no número de fármacos prescritos ou introdução de estratégias para melhorar a adesão.

Quando avaliamos a influência dos fatores relacionados com a adesão nos diferentes grupos de pacientes, a HAR também teve uma relação significativa com o G0, composto por pacientes sem controle e sem adesão ao tratamento. Um estudo realizado em 2008 por Bloch et al.<sup>15</sup> utilizou três métodos de avaliação (entre eles o MMAS) para analisar em pacientes hipertensos resistentes a adesão e o controle da PA através de medida convencional em consultório e MAPA. Estes autores observaram uma redução tanto da PA convencional quanto da determinada pela MAPA em pacientes considerados aderentes quando a PA foi medida por qualquer um dos métodos.

Tanto o tratamento quanto a adesão a ele e o controle da PA são de extrema importância para o diagnóstico correto da HAR, pois pacientes sem adesão e com conseqüente descontrole da PA podem ser confundidos com hipertensos resistentes verdadeiros, passando por avaliações desnecessárias e tendo suas prescrições alteradas.<sup>9</sup> Os pacientes hipertensos resistentes em nossa amostra foram identificados após avaliação

Tabela 1 – Características gerais dos participantes do estudo transversal

	Com adesão % (n)	Sem adesão % (n)	Com controle % (n)	Sem controle % (n)
<b>Sexo</b>				
Feminino	28 (15)	72 (39)	53,7 (29)	46,3 (25)
Masculino	35,7 (15)	64,3 (27)	50 (21)	50 (21)
<b>Idade em anos</b>				
Média	52,92 ± 10,3	55,97 ± 9,29	54,6 ± 9,3	53,09 ± 10,8
<b>Tabagismo</b>				
Sim	17,6 (3)	82,3 (14)	64,7 (11)	35,5(6)
Não	34,2 (27)	65,8 (52)	49,4 (39)	50,6 (40)
<b>Alcoolismo</b>				
Sim	22,9 (8)	77,1 (27)	65,7 (23)	34,3 (12)
Não	36 (22)	64 (39)	44,3 (27)	55,7(34)
<b>Estado civil</b>				
Com companheiro	30,9 (17)	69,1 (38)	52,7 (29)	47,3 (26)
Sem companheiro	31,7 (13)	68,3 (28)	52,2 (21)	48,8 (20)
<b>Diabetes</b>				
Sim	30,8 (8)	69,2 (18)	46,2 (12)	53,8 (14)
Não	31,5 (22)	68,5 (48)	54,3 (38)	45,7 (32)
<b>Dislipidemia</b>				
Sim	34,5 (10)	65,5 (19)	48,3(14)	51,7 (15)
Não	29,9 (20)	70,1 (47)	53,7 (36)	46,3 (31)
<b>Escolaridade*</b>				
0 - 9	22,7 (12)	77,3 (41)	51,5 (31)	41,5 (22)
> 9	41,9 (18)	58,1 (25)	44,2 (19)	55,8 (24)
<b>Etnia Autorreferida</b>				
Branca	49,8 (11)	59,2 (16)	48,1 (13)	51,9 (14)
Não Branca	27,5(19)	72,5 (50)	53,6 (37)	46,4 (32)
<b>Número de Medicamentos*</b>				
Média± DP	33,3(4)	66,7(8)	8,3 (1)*	91,7 (11)
<b>Hipertensão resistente*</b>				
Sim	33,3(4)	66,7(8)	8,3 (1)*	91,7 (11)
Não	31 (26)	69 (58)	58,3 (49)	41,7 (35)
<b>Tempo após o ReHOT</b>				
Média	19±8,2	19,1±8,6	18,3±8,3	19,9±8,5

Significância: \*  $p < 0,05$  -  $^{\dagger}p = 0,05$

criterosa do controle da PA através da MAPA durante o ReHOT quando foram, então, medicados corretamente. É possível que ao final do ReHOT, os pacientes tenham voltado a ter atitudes semelhantes às de outros pacientes em geral, reduzindo a adesão ao tratamento e piorando o controle da HAS.

A comparação entre estudos de pacientes hipertensos resistentes é uma tarefa difícil, visto que poucos estudos consideram a adesão, avaliando o diagnóstico e diferenciação da pseudoresistência. Oliveira-Filho et al.,<sup>21</sup> em um estudo para avaliação da adesão de pacientes hipertensos e identificação

**Tabela 2 – Relação entre o controle da pressão arterial avaliada em consultório e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) com a adesão ao tratamento, medida pelo questionário de Morisky e Green validado por Bloch et al.<sup>15</sup>**

Controle PA de consultório			Adesão e morisky e green		
			Não	Sim	Total
Não	Controle MAPA 24H	Não	23	11	34
		Sim	16	6	22
Total	46		39	17	56
Sim	Controle MAPA 24H	Não	9	3	12
		Sim	18	10	28
Total	50		27	13	40
Total			66	30	96

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PA: pressão arterial.

**Tabela 3 – Associação entre o controle da pressão arterial, avaliada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), e a adesão ao tratamento, medida pelo questionário de Morisky e Green validado por Bloch et al.<sup>15</sup>**

	Controle da pressão arterial medida pela MAPA*		Total
	Sim	Não	
	%	%	
Com adesão	16,7(16)	14,6(14)	31,3 (30)
Sem adesão	35,4(34)	33,3(32)	68,7 (66)
Total	52,1 (50)	47,9 (46)	

\*Controle da pressão arterial de MAPA: PA sistólica e diastólica de 24 horas < 130 x 80 mmHg.

de hipertensos resistentes observou que a falta de adesão foi um problema importante entre os pacientes, e mais da metade dos pacientes do estudo poderiam ser diagnosticados com hipertensão pseudorresistente causada por não-adesão.

Em relação ao controle da PA, observamos que apenas 52,1% (n = 50) dos pacientes apresentavam HAS controlada quando medida pela MAPA, demonstrando uma redução da taxa de controle pouco tempo após a participação no ensaio clínico ReHOT, durante o qual o controle era de 79,2% (n = 76). A baixa taxa de controle encontrada em nosso estudo é compatível com a encontrada em outros estudos recentes, como o realizado em 2012 em um serviço de atenção primária à saúde (APS) no Rio Grande do Sul, que identificou 55,2% de pacientes com HAS controlada medida pela MAPA de 24 horas,<sup>20</sup> e outro realizado por Guimarães Filho et al.<sup>22</sup> em um centro de referência em HAS e diabetes em Goiás, que encontrou uma taxa ainda menor (39,6%) de controle da PA medida por método convencional. Os estudos supracitados sugerem que independente do método utilizado para medição da PA, a principal razão para as baixas taxas encontradas de controle da PA é a relação entre pacientes

e profissionais de saúde ou serviço de saúde, enfatizando uma necessidade de equipes multidisciplinares para melhoria do serviço prestado a pacientes hipertensos.

Mori et al.<sup>23</sup> observaram uma taxa maior de controle da HAS em pacientes que foram conscientizados sobre o uso de seus medicamentos por uma equipe de saúde multidisciplinar; a conscientização foi considerada uma motivação para o seguimento das prescrições, demonstrando que o processo educativo melhora a resposta clínica. O fim do atendimento multidisciplinar recebido durante o ReHOT pode ter influenciado fortemente a redução da taxa de controle da PA desses pacientes, visto que durante este ensaio clínico os pacientes além de receberem medicamentos foram também orientados sobre a doença e sobre hábitos de vida saudáveis.

A taxa de adesão de 31,3% (n = 30) encontrada no presente estudo corrobora os achados do estudo de Bastos-Barbosa et al.,<sup>13</sup> nos quais a taxa de adesão de pacientes hipertensos medida pelo MMAS foi de 36%. Entre os possíveis fatores relacionados à baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo, o acesso aos medicamentos é de extrema importância. Porém somente a

Tabela 4 – Características gerais dos pacientes que participaram do estudo transversal divididos por grupos

	G0 Sem adesão/ Sem controle	G1 Sem adesão/com controle	G2 Com adesão/ Sem controle	G3 Com adesão/ Com controle	Total
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
<b>Sexo</b>					
Feminino	33,3 (18)	38,9 (21)	13 (7)	14,8 (8)	56,3 (54)
Masculino	33,3 (14)	31 (13)	16,7 (7)	19 (8)	43,8(42)
<b>Idade em anos</b>					
Média	51,9± 11,1	53,8 ±9,5	55,7±9,9	56,19±9,0	53,8±10
<b>Tabagismo</b>					
Sim	35,3(6)	47,1 (8)	-	17,6 (3)	17,7 (17)
Não	32,9 (26)	32,9 (26)	17,7 (14)	16,5 (13)	82,3 (79)
<b>Alcoolismo</b>					
Sim	31,4 (11)	45,7 (16)	2,9 (1)	20 (7)	36,5 (35)
Não	34,4 (21)	29,5 (18)	21,3 (13)	14,8 (9)	63,5 (61)
<b>Estado civil</b>					
Com companheiro	32,7 (18)	36,4 (20)	14,5 (8)	16,4 (9)	57,3 (55)
Sem companheiro	34,1 (14)	34,1 (14)	14,6 (6)	17,1 (7)	42,7 (41)
<b>Diabetes</b>					
Sim	34,6(9)	34,6 (9)	19,2 (5)	11,5 (3)	27,1 (26)
Não	32,9 (23)	35,7 (25)	12,9 (9)	18,6 (13)	72,9 (70)
<b>Dislipidemia</b>					
Sim	34,5 (10)	31 (9)	17,2 (5)	17,2 (5)	30,2 (29)
Não	32,8 (22)	37,3(25)	13,4 (9)	16,4 (11)	69,8 (67)
<b>Escolaridade</b>					
0 - 9	32,1 (17)	45,3 (24)	9,4 (5)	13,2 (7)	55,2 (53)
> 9	34,9 (15)	23,2 (10)	20,9 (9)	20,9 (9)	44,8 (43)
<b>Etnia autorreferida</b>					
Branca	33,3 (9)	25,9 (7)	18,5 (5)	22,2 (6)	28,1 (27)
Não Branca	33,3 (23)	39,1 (27)	13 (9)	14,5 (10)	71,9 (69)
<b>Número de medicamentos</b>					
Média	2,78±0,87	2,5±0,56	2,92±0,83	2,31±0,48	2,62±0,72
<b>Hipertensão resistente*</b>					
Sim	58,3 (7)	8,3 (1)	33,3 (4)	-	12,5 (12)
Não	29,8 (25)	39,3 (33)	11,9 (10)	19 (16)	87,5 (84)
<b>Tempo após o ReHOT</b>					
Média	20,4±9,2	17,8± 8,0	18,9±7,0	19,1±9,27	19,0±8,4

Significância: \*  $p < 0,05$

Tabela 5 - Associação entre as respostas ao questionário de Morisky e Green validado por Bloch et al<sup>15</sup> e a presença de adesão total pelo questionário

Perguntas	Sim (n)	Não (n)	Adesão % (n)
1. Você às vezes tem problema em se lembrar de tomar sua medicação?	43	53	43,4(23)
2. Você às vezes se descuida de tomar seu medicamento?	49	47	63,8(30)
3. Quando está se sentindo melhor, você às vezes para de tomar seu medicamento?	14	82	36,6(30)
4. Se você se sente pior ao tomar a medicação, você às vezes para de tomá-lo?	12	84	23,8(30)

oferta de medicamentos não é uma garantia de uso correto, pois há necessidade de um acompanhamento terapêutico com profissionais qualificados, principalmente para os pacientes com tendência à falta de adesão.<sup>24</sup>

O questionário do MMAS é o mais utilizado para avaliar a falta de adesão ao tratamento medicamentoso, por ser factível, de aplicação prática e de baixo custo.<sup>19</sup> Apesar de não ter sido possível comparar os resultados de adesão obtidos através do questionário com os obtidos por contagem de comprimidos, como realizado no ReHOT, observamos que houve uma redução na taxa de adesão em relação à encontrada durante o ensaio clínico, que foi de 80%.

Durante o ReHOT, o esquema terapêutico era padronizado e a adesão ao tratamento era verificada durante as consultas. Além disso, os pacientes recebiam instruções dos farmacêuticos da equipe sobre o uso dos medicamentos e possíveis eventos adversos. Apesar dos pacientes terem passado a receber grande parte da medicação gratuitamente pelo Programa Farmácia Popular, seus retornos ao sistema convencional de saúde pode ter enfraquecido a relação estabelecida durante o ReHOT e, com isso, ocasionado uma redução na taxa de adesão.

Segundo uma revisão sistemática da literatura realizada em 2014 por Matthes et al.,<sup>25</sup> medidas eficazes para melhorar a adesão incluem o fornecimento de informações (aspectos positivos e negativos) ao paciente a respeito da sua doença e tratamento, integração ativa dos pacientes, além de consideração de fatores que afetem a adesão em geral e as possibilidades e necessidades pessoais.

Quando consideramos outras medidas avaliadas através da MAPA, encontramos uma frequência de EAB de 23% (n = 22). Segundo o Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia,<sup>26</sup> o EAB é uma das causas de pseudorresistência e a MAPA é uma ferramenta importante no seu diagnóstico. Esse fato enfatiza a importância da medida da PA pela MAPA para a identificação desses pacientes, evitando, assim, sua caracterização equivocada.

Assim como em outros estudos,<sup>13,20</sup> não observamos uma associação direta entre a adesão ao tratamento anti-hipertensivo, medida pelo MMAS, e a PA controlada, verificada pela MAPA de 24 horas. Apesar do questionário não ter tido um bom desempenho de uma maneira geral, ele foi capaz de identificar uma proporção de um terço de adesão entre os pacientes avaliados. Além disso, os resultados sugerem uma capacidade do questionário de relacionar níveis de PA sem controle e atitudes negativas frente à tomada de medicamentos anti-hipertensivos em subgrupos de pacientes. Mais do que isto, demonstra a necessidade da utilização rotineira de um método de medida de adesão, como o MMAS, e a realização da MAPA em pacientes com HAS. Sem essas medidas em combinação, pacientes como esses poderiam ser classificados como hipertensos controlados e continuariam com seus níveis pressóricos elevados e com risco aumentado de eventos cardiovasculares. Ou então, hipertensos resistentes teriam suas doses ou quantidades de medicamentos aumentados sem necessidade, acarretando gastos e efeitos adversos também desnecessários.

O que este estudo sugere é que a associação de um método de medida de adesão com um método de medida da PA fora

do consultório para avaliar o seu controle poderia aumentar a capacidade do sistema de saúde para discriminar quem precisaria de maior atenção para alcançar as metas de controle. Considerando às possíveis dificuldades de implementação de tais métodos no serviço de saúde, poder-se-ia iniciar tais avaliações por pequenos grupos, por exemplo, pacientes hipertensos com controle da PA de consultório e classificados sem adesão ao tratamento seriam o grupo de primeira escolha para avaliação complementar através da MAPA.

Apesar da comparação da adesão nos dois momentos deste estudo ter sido feita por métodos diferentes, a comparação do controle da PA pela MAPA nos dois momentos foi padronizada e demonstrou uma piora do controle da PA, que seguiu a mesma direção da piora da adesão. A perda de 13 (11,9%) pacientes dos 109 que concluíram o ReHOT foi pequena, porém isto pode ter influenciado a falta de significância de algumas variáveis como, por exemplo, a escolaridade que se mostrou limítrofe.

## Conclusão

Os resultados deste estudo demonstram uma redução da taxa de controle da PA pela MAPA e da adesão ao tratamento da HAS medida pelo MMAS com pelo menos 6 meses de participação no ensaio clínico ReHOT. Em relação aos fatores associados à adesão ao tratamento, a escolaridade teve tendência a ser um fator determinante. A HAR e o número de medicamentos prescritos tiveram relação significativa com o a PA medida pela MAPA. Quando verificamos os mesmos fatores nos grupos de pacientes, a HAR também teve uma relação significativa com o G0. Os resultados ainda sugerem uma necessidade do sistema de saúde em implementar uma forma de medir a adesão ao tratamento medicamentoso em combinação com um método de medida da PA fora do ambiente de consultório. A associação dessas duas medidas possibilitaria o diagnóstico da situação dos hipertensos identificando se ele está ou não controlado e o desenvolvimento de estratégias para um melhor controle da PA.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Jesus NS, Nogueira AR, Pachu CO, Luiz RR, Oliveira GMM; Obtenção de dados e Análise estatística: Jesus NS, Pachu CO, Luiz RR, Oliveira GMM; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jesus NS, Nogueira AR, Pachu CO, 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 Dissertação de Mestrado de Nathalia Silva de Jesus pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

### Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):553.
2. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al; GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(10010):2287-323.
3. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1925-38.
4. Andrade SS, Malta DC, Iser BM, Sampaio PC, de Moura L. Prevalence of self-reported arterial hypertension in Brazilian capitals in 2011 and analysis of its trends in the period between 2006 and 2011. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17 Suppl 1:215-26.
5. da Silva TL, Klein CH, Nogueira Ada R, Salis LH, de Souza e Silva NA, Bloch KV. Cardiovascular mortality among a cohort of hypertensive and normotensives in Rio de Janeiro - Brazil - 1991-2009. *BMC Public Health.* 2015;15:623.
6. Souza CS, Stein AT, Bastos GA, Pellanda LC. Blood pressure control in hypertensive patients in the "Hiperdia Program": a territory-based study. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(6):571-8.
7. Borges JW, Moreira TM, Rodrigues MT, de Oliveira CJ. [The use of validated questionnaires to measure adherence to arterial hypertension treatments: an integrative review]. *Rev Esc Enferm USP.* 2012;46(2):487-94.
8. Borges JW, Moreira TM, Rodrigues MT, Souza AC, da Silva DB. [Content validation of the dimensions constituting non-adherence to treatment of arterial hypertension]. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47(5):1077-83.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. American Heart Association Professional Education Committee. *Circulation.* 2008;117(25):e510-26.
10. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Krieger JE, Pereira AC, Barreto-Filho JA, et al; ReHOT Investigators. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. *Clin Cardiol.* 2014;37(1):1-6. Erratum in: *Clin Cardiol.* 2014;37(6):388.
11. Borges JW, Moreira TM, Souza AC, Rodrigues MT, Oliveira CJ, Sousa AS. Métodos indiretos de avaliação da adesão ao tratamento da hipertensão: Revisão integrativa. *Rev enferm UFPE on line.* 2014;8(supl. 3):4131-8.
12. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74.
13. Bastos-Barbosa RC, Ferriolli E, Moriguti JC, Nogueira CB, Nobre F, Ueta J, et al. Treatment adherence and blood pressure control in older individuals with hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):636-41.
14. Vaz-de-Melo RO, Toledo JC, Loureiro AA, Cipullo JP, Moreno Júnior H, Martin JF. [Absence of nocturnal dipping is associated with stroke and myocardium infarction]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1):79-85.
15. Bloch KV, Melo AN, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence. *Cad Saude Publica.* 2008;12(2):2979-84.
16. Dosse C, Cesarino CB, Martin JF, Castedo MC. Factors associated to patients' noncompliance with hypertension treatment. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17(2):201-6.
17. Santa Helena ET, Nemes MI, Eluf-Neto J. [Development and validation of a multidimensional questionnaire assessing non-adherence to medicines]. *Rev Saude Publica.* 2008;42(4):764-7.
18. Demoner MS, Ramos ER, Pereira ER. Factors associated with adherence to antihypertensive treatment in a primary care unit. *Acta Paul Enferm.* 2012;25(Número Especial 1):27-34.
19. Martins AG, Chavaglia SR, Ohl RI, Martins IM, Gamba MA. Compliance with outpatient clinical treatment of hypertension. *Acta Paul Enferm.* 2014;27(3):266-72.
20. Grezzana GB, Stein AT, Pellanda LC. Blood pressure treatment adherence and control through 24-hour ambulatory monitoring. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):335-61.
21. Oliveira-Filho AD, Leandro AK, Almeida MQ, Lyra Junior DP, Neves SJ. Hipertensão pseudo-resistente causada por baixa adesão terapêutica. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2015;36(1):97-102.
22. Guimarães Filho GC, Sousa AL, Jardim Tde S, Souza WS, Jardim PC. Progression of blood pressure and cardiovascular outcomes in hypertensive patients in a reference center. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(4):292-8.
23. Mori AL, Heimann JC, Dórea EL, Bernik MM, Storpirtis S. Pharmaceutic guidance to hypertensive patients at USP University Hospital: effect on adherence to treatment. *Braz J Pharm Sci.* 2010;46(2):354-62.
24. Remondi FA, Cabrera MA, Souza RK. [Non-adherence to continuous treatment and associated factors: prevalence and determinants in adults 40 years and older]. *Cad Saude Publica.* 2014;30(1):126-36.
25. Matthes J, Albus C. Improving adherence with medication: a selective literature review based on the example of hypertension treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(4):41-7.
26. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):576-85. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):304.

## Influência do Polimorfismo Genético da Enzima Conversora de Angiotensina em Dados Ecocardiográficos de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Isquêmica

*Influence of Angiotensin-Converting-Enzyme Gene Polymorphism on Echocardiographic Data of Patients with Ischemic Heart Failure*

Gustavo Salgado Duque,<sup>1</sup> Dayse Aparecida da Silva,<sup>2</sup> Felipe Neves de Albuquerque,<sup>1</sup> Roberta Siuffo Schneider,<sup>1</sup> Alinne Gimenez,<sup>1</sup> Roberto Pozzan,<sup>1</sup> Ricardo Mourilhe Rocha,<sup>1</sup> Denilson Campos de Albuquerque<sup>1</sup>

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ);<sup>1</sup> Laboratório de Diagnósticos por DNA do Instituto de Biologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro;<sup>2</sup> RJ – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** Associação entre polimorfismos genéticos da enzima conversora da angiotensina (ECA) e diferentes evoluções clínicas e ecocardiográficas foi descrita em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e coronariopatia. O estudo do perfil genético da população local com as duas doenças torna-se necessário para verificar a ocorrência dessa associação.

**Objetivos:** Avaliar a frequência dos polimorfismos genéticos da ECA em pacientes com IC de etiologia isquêmica de uma população do Rio de Janeiro e sua associação com achados ecocardiográficos.

**Métodos:** Avaliação genética do polimorfismo I/D da ECA associada a análise de dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos de 99 pacientes.

**Resultados:** Foram encontrados 53 alelos I, 145 alelos D, quanto aos genótipos da ECA: 49,5% DD, 47,48% DI, 3,02% II. O tratamento medicamentoso foi otimizado com 98% usando betabloqueadores e 84,8%, IECA ou bloqueador do receptor de angiotensina. Achados ecocardiográficos: diferença entre os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo ( $\Delta$ VED):  $2,98 \pm 8,94$  (DD) vs.  $0,68 \pm 8,12$  (DI) vs.  $-11,0 \pm 7,00$  (II),  $p=0,018$ ; piora evolutiva do diâmetro sistólico do VE (VES): 65,3 % DD vs. 19,0 % DI vs. 0,0 % II,  $p=0,01$ ; do diâmetro diastólico do VE (VED): 65,3 % DD vs. 46,8 % DI vs. 0,0 % II,  $p=0,03$ ; e da fração de ejeção do VE (FEVE): 67,3 % DD vs. 40,4 % DI vs. 33,3 % II,  $p=0,024$ . Correlação com alelo D:  $\Delta$ FEVE,  $\Delta$ VES,  $\Delta$ VED.

**Conclusões:** Foram identificados mais pacientes com piora evolutiva da FEVE e dos diâmetros cavitários do VE no genótipo DD, seguido do DI, sendo o II o de melhor evolução. O mesmo padrão foi observado na  $\Delta$ VED. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):446-454)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Polimorfismo Genético; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Ecocardiografia / métodos.

### Abstract

**Background:** Association between angiotensin-converting-enzyme (ACE) gene polymorphisms and different clinical and echocardiographic outcomes has been described in patients with heart failure (HF) and coronary artery disease. Studying the genetic profile of the local population with both diseases is necessary to assess the occurrence of that association.

**Objectives:** To assess the frequency of ACE gene polymorphisms in patients with ischemic HF in a Rio de Janeiro population, as well as its association with echocardiographic findings.

**Methods:** Genetic assessment of I/D ACE polymorphism in association with clinical, laboratory and echocardiographic analysis of 99 patients.

**Results:** The allele frequency was: 53 I alleles, and 145 D alleles. Genotype frequencies were: 49.5% DD; 47.48% DI; 3.02% II. Drug treatment was optimized: 98% on beta-blockers, and 84.8% on ACE inhibitors or angiotensin-receptor blocker. Echocardiographic findings: difference between left ventricular diastolic diameters ( $\Delta$ LVDD) during follow-up:  $2.98 \pm 8.94$  (DD) vs.  $0.68 \pm 8.12$  (DI) vs.  $-11.0 \pm 7.00$  (II),  $p=0.018$ ; worsening during follow-up of the LV systolic diameter (LVSD): 65.3% DD vs. 19.0% DI vs. 0.0% II,  $p=0.01$ ; of the LV diastolic diameter (LVDD): 65.3% DD vs. 46.8% DI vs. 0.0% II,  $p=0.03$ ; and of the LV ejection fraction (LVEF): 67.3% DD vs. 40.4% DI vs. 33.3% II,  $p=0.024$ . Correlated with D allele:  $\Delta$ LVEF,  $\Delta$ LVSD,  $\Delta$ LVDD.

**Conclusions:** More DD genotype patients had worsening of the LVEF, LVSD and LVDD, followed by DI genotype patients, while II genotype patients had the best outcome. The same pattern was observed for  $\Delta$ LVDD. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):446-454)

**Keywords:** Heart Failure; Polymorphism, Genetic; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Echocardiography / methods.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Gustavo Salgado Duque •

Rua Bambina, 56, sala 202. CEP 22251-050, Botafogo, RJ – Brasil

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

Artigo recebido em 18/02/2016; revisado em 01/06/16; aceito em 27/06/2016.

DOI: 10.5935/abc.20160145

## Introdução

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa e há fortes evidências de que os polimorfismos genéticos desempenham um papel importante na fisiopatologia e na progressão da doença.<sup>1,2</sup> Ativação neuro-hormonal também é importante na progressão da insuficiência cardíaca. A enzima conversora de angiotensina (ECA), uma enzima chave no sistema renina-angiotensina-aldosterona, é essencial na regulação da função cardíaca.<sup>3,4</sup>

Polimorfismos genéticos da ECA (PGECA) têm sido associados com o prognóstico na insuficiência cardíaca, e vários estudos têm demonstrado associação da presença do alelo D e do genótipo DD com piores resultados ecocardiográficos em pacientes com disfunção sistólica.<sup>5,6</sup>

Genótipo DD está ligado a uma maior frequência de infarto agudo do miocárdio em várias populações e também está relacionado a defeitos isquêmicos maiores após a oclusão de uma artéria coronária.<sup>7,8</sup>

A doença arterial coronariana (DAC) é causa comum de insuficiência cardíaca,<sup>9</sup> e como a presença do alelo D e do genótipo DD está associada tanto com DAC e insuficiência cardíaca de forma independente,<sup>5,10</sup> decidimos estudar em uma população de pacientes com DAC e insuficiência cardíaca a frequência de PGECA, avaliando os resultados ecocardiográficos desses pacientes, comparando com os diferentes grupos de genótipos.

## Métodos

Coorte observacional, retrospectivo, por 3 anos e 4 meses, com dados coletados a partir da análise de prontuários médicos de pacientes de hospital universitário e análise genética na mesma universidade.

Foram avaliados 101 pacientes, dos quais 99 completaram o processo de genotipagem para os alelos do gene da ECA, constituindo a amostra deste estudo. Os alelos foram determinados no momento da inclusão do paciente no estudo e a partir daí foi avaliada de forma retrospectiva o seu acompanhamento clínico.

Os pacientes foram avaliados por equipe multidisciplinar, com orientações e tratamento seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os dados foram coletados durante as consultas pelos médicos dos ambulatórios participantes do estudo, e revisados pelo autor principal deste estudo.

Foram considerados critérios de inclusão: idade maior que 18 anos; diagnóstico de insuficiência cardíaca pelos critérios de Framingham; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <50% ao ecocardiograma, avaliado pelo método de Simpson em qualquer momento do seguimento clínico; DAC demonstrada por coronariografia com evidência de doença obstrutiva significativa ( $\geq 75\%$ )<sup>11</sup> ou infarto agudo do miocárdio prévio ou realização prévia de angioplastia coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica. Critérios de exclusão incluíram registros médicos indisponíveis ou inadequados, etiologia da insuficiência cardíaca não isquêmica e perda de seguimento ao final do estudo.

O trabalho passou pela aprovação do Comitê de Ética da Universidade e inclusão no sistema nacional de ética

em pesquisa. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo e essa pesquisa foi realizada de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki.

Os procedimentos referentes ao estudo, como análise e obtenção de dados do prontuário médico, foram realizados de forma cega para os investigadores. A informação do genótipo só foi conhecida ao final da revisão de prontuários; portanto, nenhum dos médicos tinha conhecimento dessa informação durante as consultas realizadas.

A cor da pele foi observada pelo próprio médico e os indivíduos classificados em branco, negro, pardo ou outros (amarelo/asiático).

## Variáveis ecocardiográficas

Todos os pacientes possuíam, no mínimo, duas avaliações ecocardiográficas em momentos distintos e realizavam novos exames conforme a decisão clínica da equipe médica. Foram coletados dados relacionados ao exame mais antigo e ao final do acompanhamento, em dois modelos de aparelhos, *GE Vivid 3* e *Philips* modelo HD7, utilizando transdutor de 2,75 MHz, realizados por médicos que não conheciam o genótipo dos pacientes.

Foram avaliados dados pertinentes ao exame ecocardiográfico, a saber: FEVE (pelo método de Simpson); diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VES e VED). A metodologia de obtenção das medidas ecocardiográficas correspondentes aos diâmetros cavitários e espessuras musculares obedeceram às normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia.

A avaliação da evolução ecocardiográfica foi realizada com a criação de algumas variáveis. As diferenças entre os valores final e inicial dos parâmetros anotados (FEVE, VES e VED) criaram a variação da fração de ejeção ( $\Delta$ FEVE), a variação do VES ( $\Delta$ VES) e a variação do VED ( $\Delta$ VED). Anotou-se também se houve objetivamente melhora ou piora evolutiva desses parâmetros durante o seguimento, com a criação das variáveis  $\Delta$ FEVE, com resultado de melhora ou piora da FEVE evolutivamente, frente ao resultado da  $\Delta$ FEVE;  $\Delta$ VES e  $\Delta$ VED, com o mesmo conceito: melhora ou piora evolutiva desses parâmetros, entre os exames inicial e final.

## Análise genética

Análise genética foi feita com amostras de sangue coletadas e armazenadas em temperatura de 5-15°C, com extração de DNA pelo método de *Salting-out* e posterior genotipagem pela reação de polimerização em cadeia e classificação em DD, DI ou II.

## Análise estatística

Todos os dados obtidos foram analisados por computador *IBM PC*, através do programa estatístico *SPSS for Windows*, versão 17.0, de 2008. Foram utilizados o teste de Tukey, qui-quadrado ( $\chi^2$ ), análise de variância (F) e teste de correlação de Pearson. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e seus respectivos percentuais.

Para as variáveis contínuas, foram apresentadas medidas expressas como média  $\pm$  desvio-padrão. Para a análise da distribuição das variáveis estudadas, foi utilizado o Teste de Análise de Skewness. As frequências gênicas e haplotípicas foram testadas para o equilíbrio de Hardy-Weinberg, utilizando o software ARLEQUIN, versão 2000.

### Peso do alelo D

Além de analisar categoricamente os genótipos da ECA em três grupos (DD, DI e II) e sua relação com as demais variáveis, também foi elaborado um modelo de análise para testar o impacto isolado de cada alelo D nos achados ecocardiográficos. Com esse intuito, foi produzido um modelo matemático para simular o comportamento de codominância apresentado pelo gene da ECA. Nesse modelo, cada cópia do alelo D teve peso 1 na análise, de forma que os genótipos tivessem os pesos 0 (genótipo II), 1 (genótipo DI) e 2 (genótipo DD), dependendo da quantidade de alelos D. Dessa maneira, uma variável categórica do PGECA foi transformada em uma variável numérica (0, 1, 2) para simular o peso de cada cópia do alelo nos achados ecocardiográficos.

## Resultados

### Perfil genético da amostra

Quanto à frequência alélica, alelos I ocorreram 53 vezes, enquanto os alelos D, 145 vezes. A frequência genotípica foi de 3,02% II, 47,48% DI e 49,5% DD. O perfil genotípico foi testado e está em equilíbrio segundo o teorema de Hardy-Weinberg.

### Características da população

A média de idade foi de  $65,4 \pm 11,4$  anos, com variação ampla (36 anos - 94 anos). A distribuição da cor da pele foi: branca, 69,7%; parda, 16,2%; negra, 14,1%. Não houve asiáticos. Havia mais homens (73 homens e 26 mulheres) na população e nos grupos com alelo D, mas não no grupo II. Houve maior presença de brancos em todos os grupos, com menor evidência no grupo DD, sem diferença estatística significativa (Tabela 1). O tratamento medicamentoso também foi avaliado, com a maioria dos pacientes usando inibidores da ECA e betabloqueadores. Não ocorreram variações estatisticamente significativas entre os grupos genéticos avaliados (Tabela 1).

### Resultados ecocardiográficos

A Figura 1 apresenta os achados nos exames inicial e final, quanto à FEVE.

Conforme se pode observar, inicialmente a maior parte dos pacientes (37,38%) está na faixa de FEVE de 35-45%, seguida por aqueles com FEVE de 46-55% (24,24%). No último exame, há uma mudança nesse padrão, com a maioria dos pacientes (33,34%) na faixa de FEVE de 26-35% (uma "faixa" de FEVE abaixo da maioria no primeiro ecocardiograma), seguida por aqueles com FEVE de 36-45% (21,21%) (uma "faixa" de FEVE abaixo da segunda maior porcentagem de pacientes no primeiro exame).

A Tabela 2 apresenta as médias dos valores de FEVE, VES e VED nos dois ecocardiogramas analisados, mas sem diferença estatística entre os valores encontrados.

A Figura 2 mostra as mudanças evolutivas nas médias de FEVE entre os exames na amostra e nos grupos genotípicos.

Para avaliar as mudanças evolutivas dos pacientes em relação aos parâmetros ecocardiográficos, foram utilizadas análises objetivas quanto à melhora ou piora dos parâmetros e quantificadas as diferenças.

A Tabela 2 apresenta as diferenças entre os valores de VES, VED e FEVE avaliados nos dois exames ecocardiográficos.

A  $\Delta$ VED apresentou valores positivos na amostra e nos indivíduos com genótipos DD e DI, demonstrando um aumento evolutivo. Por outro lado, pacientes com genótipo II apresentaram  $\Delta$ VED negativo (média de -11), evidenciando redução evolutiva dos diâmetros cavitários diastólicos. Essa avaliação do  $\Delta$ VED apresentou significância estatística na análise entre os grupos ( $p=0,018$ ).

A  $\Delta$ VES apresentou a mesma tendência entre os grupos genotípicos e na amostra (aumento dos diâmetros na amostra e nos genótipos DD e DI, com redução dos mesmos no II), porém sem significância estatística.

A  $\Delta$ FEVE evidenciou valores negativos na amostra e no genótipo DD, ou seja, queda evolutiva da FEVE, e valores positivos nos genótipos DI e II, ou seja, aumento da FEVE; porém, ao contrário da  $\Delta$ VED, não houve significância estatística.

Para se analisar de maneira objetiva se evolutivamente houve melhora ou piora dos parâmetros analisados (FEVE, VED e VES), obteve-se o  $F\Delta$ FEVE,  $F\Delta$ VES e  $F\Delta$ VED.

A Figura 3 evidencia, com significância estatística ( $X^2=7,497$ ,  $p=0,024$ ), a melhora ou piora evolutiva da FEVE ( $F\Delta$ FEVE) conforme os genótipos do PGECA, com cada cilindro representando 100,0% dos grupos genotípicos, e as cores verde e azul representando os percentuais de pacientes com melhora e piora evolutiva da FEVE, respectivamente.

Conforme se observa, a maioria dos pacientes (67,3%) no genótipo DD apresentou piora, enquanto que 40,4% do grupo DI e apenas 33,3% dos II apresentaram piora.

Quanto à  $F\Delta$ VES, com significância estatística ( $p=0,010$ ), houve piora na maioria dos pacientes (65,4%) com genótipo DD, em 40,4% dos pacientes com genótipo DI, e em nenhum do grupo II (100,0% com melhora) (Tabela 3).

A mesma análise foi realizada em relação à  $F\Delta$ VED, observando-se piora, ou seja, dilatação, em 32 (65,3%) pacientes com genótipo DD, 22 (46,8%) pacientes do grupo DI e em nenhum do grupo II, com significância estatística ( $X^2=7,023$ ;  $p=0,030$ ) (Figura 4).

Na Tabela 4, com a correlação de Pearson ( $r$ ), estão representadas as correlações entre as variáveis ecocardiográficas e a variável peso alelo D. Houve correlação significativa entre  $\Delta$ FEVE,  $\Delta$ VES,  $\Delta$ VED.

## Discussão

A frequência alélica encontrada neste estudo difere daquela da maioria dos estudos nacionais e internacionais,

Tabela 1 - Características clínicas, exames e tratamento farmacológico da população

Variável	Total (n=99)	DD (n=49)	DI (n=47)	II (n=3)	Teste estatístico	p
Idade	65,40±11,42	65,38±12,41	65,34±10,27	66,64±16,28	F= 0,018	0,982
Sexo masculino	73 (73,7%)	37 (75,5%)	35 (74,5%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> = 2,621	0,270
Sexo feminino	26 (26,3%)	12 (24,5%)	12 (25,5%)	2 (66,7%)		
Cor branca	69 (69,7%)	28 (57,1%)	38 (80,9%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> = 8,525	0,074
Não branca / não negra	16 (16,2%)	10 (20,4%)	6 (12,8%)	0 (0%)		
Cor negra	14 (14,1%)	11 (22,4%)	3 (6,4%)	0 (0%)		
T. diagn (meses)	108,10±86,50	107,84±90,76	102,07±79,23	206,81±95,28	F= 2,115	0,126
T. acomp (meses)	54,95±43,57	56,43±45,74	53,43±41,62	54,70±53,53	F= 0,056	0,946
Peso (Kg)	74,437±15,23	72,62 ±17,94	76,16±12,14	77,13±10,33	F= 0,694	0,502
Altura (m)	1,64±0,87	1,63±0,93	1,65 ±0,80	1,60±0,93	F= 0,795	0,455
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,66±4,83	27,06±5,11	28,13 ±4,52	30,09±4,9	F= 0,976	0,381
CA (cm)	96,14±11,71	94,48±12,52	97,39±10,87	102,5±9,99	F= 1,190	0,309
HAS	79 (79,8%)	37 (75,5%)	39 (83,0%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> = 1,613	0,446
DM	32 (32,3%)	15 (30,6%)	15 (31,9%)	2 (66,7%)	X <sup>2</sup> = 1,687	0,430
Tabagismo atual	9 (9,1%)	6 (12,2%)	2 (4,3%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> = 5,132	0,274
Ex-tabagista	54 (54,5%)	26 (53,1%)	26 (53,3%)	2 (66,7%)		
Nunca fumou	36 (36,4%)	17 (34,7%)	19 (40,4%)	0 (0%)		
Etilismo atual	12 (12,1%)	6 (12,2%)	6 (12,8%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> = 5,931	0,204
Ex-etilista	17 (17,2%)	9 (18,4%)	6 (12,8%)	2 (66,7%)		
Dislipidemia	75 (75,8%)	38 (77,6%)	34 (72,3%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> = 1,345	0,511
HF IC	8 (8,1%)	3 (6,1%)	5 (10,6%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> = 0,931	0,628
HF DAC	46 (46,5%)	23 (46,9%)	23 (48,9%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> = 2,724	0,256
PAS1 (mmHg)	126,27 ± 20,52	127,35 ± 20,22	124,64±20,86	134,33±25,03	F= 0,443	0,644
PAD1 (mmHg)	75,46±12,93	75,98±12,23	74,60±13,47	80,67±19,01	F= 0,383	0,683
FC1 (bpm)	73,06±14,85	72,86±14,42	72,02±14,73	92,67±14,01	F= 2,839	0,063
PAS2 (mmHg)	116,02±16,49	117,31±15,76	113,68±15,15	131,67±39,31	F= 2,014	0,139
PAD2 (mmHg)	71,79±10,68	72,76±10,49	70,21±10,49	80,67±14,74	F= 1,776	0,175
FC2 (bpm)	70,27±11,80	71,57±11,52	69,04±12,32	69,33±8,51	F= 0,529	0,591
ΔPAS (mmHg)	-10,25±20,45	-10,04±21,11	-10,96±19,75	-2,67±27,03	F= 0,233	0,792
ΔPAD (mmHg)	-3,68±14,30	-3,22±13,75	-4,38±14,39	0±26	F= 0,178	0,837
ΔFC (bpm)	-2,79±15,67	-1,35±14,58	-2,98±15,80	-23,33±22,50	F= 2,897	0,06
Hb (g/dL)	13,72 ± 1,71	13,32 ± 1,90	14,12±1,39	14,00±2,17	F= 2,790	0,066
AU (mg/dL)	6,42±2,28	6,72±2,02	6,01±2,52	7,83±0,681	F= 1,797	0,171
CT (mg/dL)	178,19±52,12	176,27±56,81	183,64±46,22	124,33±37,54	F= 1,927	0,151
Na (mEq/L)	138,66±3,79	138,37±3,94	139,02±3,47	137,67±7,10	F= 0,457	0,635
Cr (mg/dL)	1,28±0,99	1,45±1,31	1,10±0,48	1,38±0,45	F= 1,592	0,209
ClCr(ml/min)	70,30±31,29	66,68±36,19	75,17±25,20	53,25±24,42	F= 1,352	0,264
QRS>120ms	14 (14,1%)	6 (12,2%)	7 (14,9%)	6 (12,2%)	X <sup>2</sup> = 1,077	0,584
BRE	21 (21,2%)	10 (20,4%)	10 (20,4%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> = 0,283	0,868
BB	97 (98,0%)	49 (100%)	45 (95,7%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> =2,258	0,323
Alvo BB	65,49%±3,9%	60,59%±5,3%	70,63%±5,8%	66,67%±16,7%	F= 0,825	0,441
IECA	47 (47,5%)	20 (40,8%)	24 (51,1%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> =4,433	0,109
Alvo IECA	46,35%±4,5%	46,35%±7,4%	42,06%±5,4%	75%±25%	F= 1,551	0,223

Continuação

BRA	37 (37,4%)	20 (40,8%)	17 (36,2%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> =2,068	0,356
Espiro	37 (37,4%)	18 (36,7%)	19 (40,4%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> =1,986	0,370
Digital	19 (19,2%)	12 (24,5%)	6 (12,8%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> =2,525	0,283
Furos	49 (49,5%)	25 (51,0%)	21 (44,7%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> =3,543	0,170
Dose furos	70,98±56,3	80±70	57,27±36,2	93,3±23	X <sup>2</sup> =1,232	0,301
HCTZ	12 (12,1%)	4 (8,2%)	8 (17,0%)	0 (0%)	X <sup>2</sup> =2,194	0,334
Estat	92 (92,9%)	44 (89,8%)	45 (95,7%)	3 (100%)	X <sup>2</sup> =1,527	0,466
Alop	13 (13,1%)	8 (16,3%)	4 (8,5%)	1 (33,3%)	X <sup>2</sup> =2,392	0,302

Variáveis contínuas: média ± desvio-padrão, variáveis categóricas: n (%). DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção; T. diagn: tempo de diagnóstico da doença; T. acomp: tempo de acompanhamento médico no serviço da UERJ; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; HF IC: história familiar de insuficiência cardíaca; HF DAC: história familiar de coronariopatia; PAS1 e PAS2: pressão arterial sistólica na primeira e segunda consulta, respectivamente; PAD1 e PAD2: pressão arterial diastólica na primeira e segunda consulta, respectivamente; FC1 e FC2: frequência cardíaca na primeira e segunda consulta, respectivamente; ΔPAS: diferença entre a pressão sistólica na segunda e na primeira consulta; ΔPAD: diferença entre a pressão diastólica na segunda e na primeira consultas; ΔFC: diferença entre a frequência cardíaca na segunda e na primeira consultas; Hb: hemoglobina; AU: ácido úrico; CT: colesterol total; Na: sódio; Cr: creatinina; ClCr: clearance de creatinina estimado; QRS: complexo QRS no eletrocardiograma; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BB: betabloqueador; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; Espiro: espironolactona; Furos: furosemida; HCTZ: hidroclorotiazida; Estat: estatina; Alop: alopurinol; Alvo BB: dose alvo de betabloqueador; Alvo IECA: dose alvo de inibidor da enzima conversora de angiotensina; Dose furos: dose média de furosemida utilizada na última consulta.

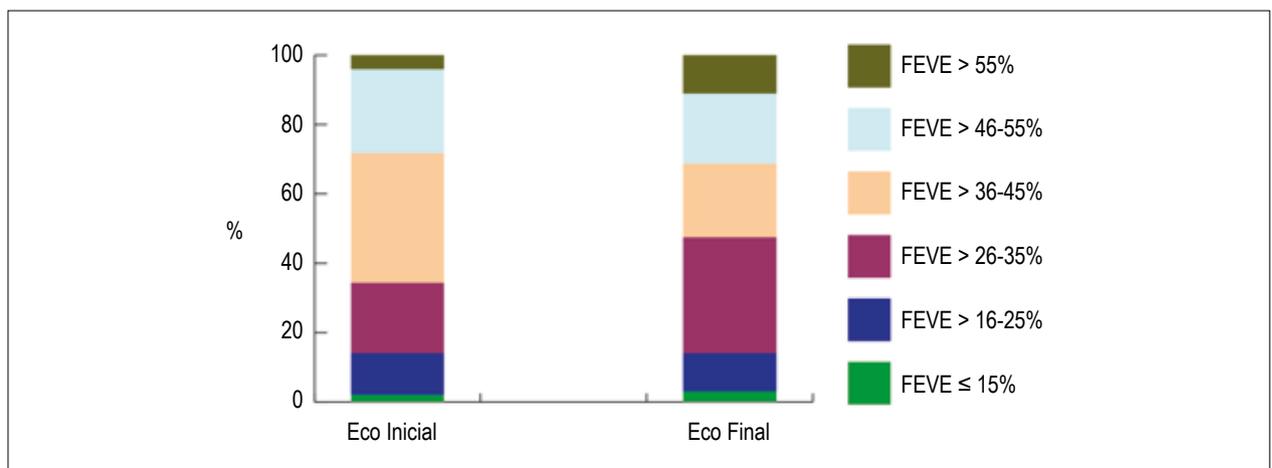


Figura 1 - Achados ecocardiográficos nos exames inicial e final quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) na amostra

pois encontramos um número menor de pacientes com genótipo II, apenas 3% da população. Em relatos de pacientes portadores de DAC ou insuficiência cardíaca, a frequência do alelo D é mais prevalente do que na população geral, porém o genótipo DI é o mais encontrado, diferentemente deste estudo, onde o genótipo mais prevalente foi o DD.

O desenvolvimento de remodelamento após infarto agudo do miocárdio é preditor de insuficiência cardíaca e mortalidade, assim como o aumento dos diâmetros cavitários evolutivamente em pacientes com insuficiência cardíaca está associado à piora clínica. Sabe-se que o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a ECA contribuem para esses processos, razão pela qual estudos nessas populações de pacientes que avaliaram PGECA muitas vezes avaliam também parâmetros ecocardiográficos, como o presente estudo. A presença de níveis séricos mais elevados de ECA e angiotensina II em pacientes com genótipos DD e DI pode estar relacionada à evolução pior nesses pacientes.

Existem estudos com diferentes evoluções ecocardiográficas em pacientes com insuficiência cardíaca e coronariopatia, dependendo do PGECA.<sup>12</sup> Nagashima et al.<sup>13</sup> demonstraram que, em pacientes com infarto anteroseptal antigo, genótipos DD e DI têm maior influência no remodelamento ventricular esquerdo do que a encontrada em pacientes com genótipo II. He et al.<sup>14</sup> também descrevem que o polimorfismo I/D da ECA pode ter papel importante no remodelamento ventricular tardio após infarto agudo do miocárdio. Ohmichi et al.<sup>9</sup> evidenciaram que a presença do alelo D pode ser fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio.

O presente estudo encontrou na amostra uma mudança evolutiva nas faixas de FEVE, com uma piora evolutiva nessa avaliação, com a maioria dos pacientes em faixas de fração de ejeção menores que no exame inicial, apesar do tratamento

Tabela 2 – Parâmetros ecocardiográficos na população e evolução dos mesmos de acordo com os polimorfismos genéticos da ECA (PGECA).

Variável	Total PGECA (n=99)	DD (n=49)	DI (n=47)	II (n=3)	F	p
FEVE1 (%)	38,84±11,11	39,51±9,39	38,50±12,36	33,33±18,90	0,475	0,623
VES1 (mm)	48,85±15,09	49,96±17,48	46,98±12,14	60±11,53	1,321	0,272
VED1 (mm)	62,21±15,71	63,31±20,37	60,57±8,99	70±9,64	0,739	0,480
FEVE2 (%)	38,45±13,71	36,07±14,29	40,83±12,87	40±14,80	1,487	0,231
VES2 (mm)	50,24±12,15	52,16±11,84	48,26±12,58	50±7	1,248	0,292
VED2 (mm)	62,39±10,03	63,71±10,29	61,23±9,98	59±2,65	0,909	0,407
ΔFEVE (%)	- 0,39 ±15,02	- 3,44±14,70	2,34±15,26	6,67±6,66	2,165	0,120
ΔVES (mm)	2,41±10,51	4,06±10,47	1,49±10,31	- 10 ± 4,60	2,991	0,055
ΔVED (mm)	1,46±8,79	2,98±8,94	0,68±8,12	- 11 ± 7,00	4,184	0,018

Variáveis expressas em média ± desvio-padrão. PGECA: polimorfismos da enzima conversora de angiotensina; DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/ inserção; II: genótipo inserção/inserção; FEVE1: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; VES1: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; VED1: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; FEVE2: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; VES2: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; VED2: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; ΔFEVE: diferença entre as frações de ejeção do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma; ΔVES: diferença entre os diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma; ΔVED: diferença entre os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma; DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inserção; II: genótipo inserção/inserção.

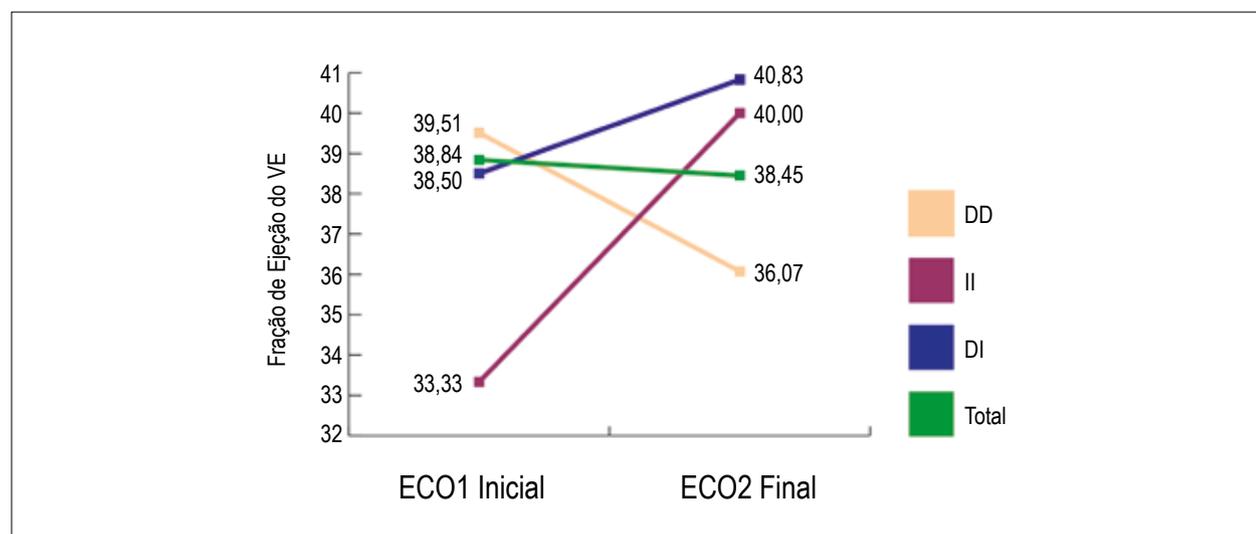


Figura 2 – Evolução ecocardiográfica das médias da fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre os exames inicial e final.

medicamentoso. Quando são analisadas as médias dos valores de fração de ejeção e dos diâmetros cavitários sistólicos, observa-se uma tendência à pior evolução desses parâmetros em indivíduos com genótipo DD, porém sem relevância estatística entre os polimorfismos da ECA.

Por outro lado, encontrou-se, com relevância estatística na análise entre os grupos do PGECA, pior evolução ecocardiográfica quanto às médias de volume diastólico do ventrículo esquerdo entre pacientes com genótipo DD, com ΔVED demonstrando um aumento evolutivo. Além disso, de maneira mais evidente, ao se analisar com critérios objetivos de melhora ou piora evolutiva dos parâmetros

ecocardiográficos, em todos eles houve, com significância estatística, mais pacientes com piora evolutiva no grupo DD, seguido pelo DI, apresentando o grupo II, em sua maioria, melhora dos parâmetros. Isso sugere um padrão no qual a presença do alelo D estaria associada à pior evolução ecocardiográfica, mais evidente no DD que no DI.

Ao se verificar a importância do alelo D nos resultados, houve correlação significativa entre a variável peso alelo D e as variáveis ecocardiográficas ΔFEVE, ΔVES e ΔVED, evidenciando que, nessa população, o PGECA esteve associado a diferentes evoluções ecocardiográficas, de acordo com a presença do alelo D e dos genótipos desse

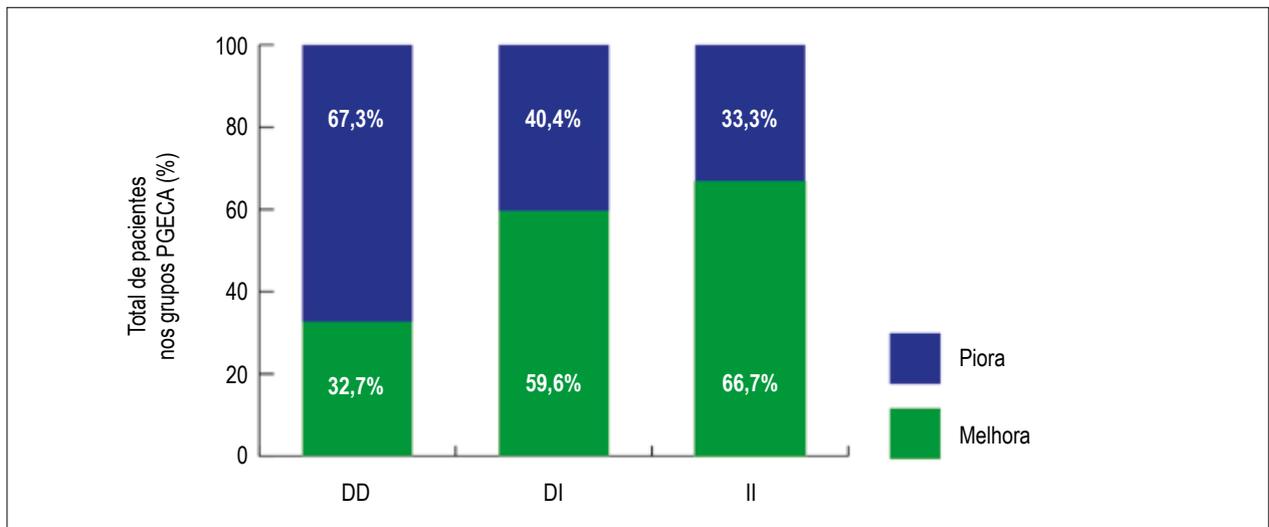


Figura 3 – Evolução da fração de ejeção, de acordo com os grupos genotípicos.

Tabela 3 – Análise evolutiva da variação do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (FAVES) nos grupos genotípicos estudados

FAVES	DD	DI	II	$\chi^2$	p
Melhora	17 (34,7)	28 (59,6)	3 (100,0)	9,233	0,010
Piora	32 (65,3)	19 (40,4)	0 (0,0)		
Total	49 (100,0)	47 (100,0)	3 (100,0)		

FAVES: variação do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DD: genótipo deleção/deleção; DI: genótipo deleção/inservação; II: genótipo inserção/inservação;  $\chi^2$ : qui-quadrado.

polimorfismo. Esses resultados são compatíveis com a descrição na literatura de maior gravidade desses pacientes e com relatos de pior evolução ecocardiográfica.<sup>5,12</sup>

Estudo nacional realizado em 2005<sup>15</sup> com população de pacientes com insuficiência cardíaca de todas as causas, dos quais 63 pacientes portadores de etiologia isquêmica, demonstrou tendência de maiores diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo, notadamente o VES em pacientes com genótipo DD, ou seja, pior evolução no genótipo DD, mas não obteve o mesmo impacto estatístico da presente análise. Em outro relato,<sup>16</sup> a presença de disfunção ventricular esquerda em pacientes com infarto agudo do miocárdio também esteve associada à presença do alelo D, porém com análise em fase mais aguda do infarto, diferentemente do proposto no presente trabalho.

Em estudo<sup>17</sup> com 142 pacientes com infarto agudo do miocárdio, a avaliação ecocardiográfica que incluiu as medidas da FEVE e volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo também não mostrou diferenças estatísticas entre as médias dos exames realizados em cada grupo genotípico, demonstrando por outro lado, diferentemente dos resultados aqui encontrados, melhora evolutiva nos valores de fração de ejeção e de ambos os diâmetros cavitários em pacientes com genótipos DD e melhora na fração de ejeção evolutiva no genótipo DI, sem essas melhoras no genótipo II.

Outros estudos reforçam a tese de que o tratamento medicamentoso com inibidores da ECA<sup>18</sup> ou com betabloqueadores<sup>12</sup> influencia mais positivamente os parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com genótipo DD, como relatado na Rússia<sup>18</sup> com pacientes portadores de insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica que melhoraram mais a fração de ejeção e os diâmetros sistólico e diastólico nos pacientes DD que iniciaram tratamento com perindopril. Nesses estudos, os pacientes apresentavam taxas de uso de inibidores da ECA superiores às encontradas na população aqui estudada, o que, frente aos relatos do maior benefício do uso dessas drogas em pacientes com alelo D, poderia explicar em parte a diferença entre os resultados; essa justificativa, porém, não se aplica se for analisado o uso substituído de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA).<sup>17</sup> O uso de betabloqueador entre os genótipos foi muito elevado e quase sem diferenças (100% DD, 95,7% DI e 100% II) e quando avaliamos o uso de inibidores da ECA ou BRA as taxas também são elevadas e próximas e, o mais pertinente, não houve diferença estatisticamente significativa na análise do tratamento entre os genótipos. O mesmo ocorre com relação à dose-alvo de inibidor da ECA e betabloqueador, uma vez que embora doses maiores pudessem levar a um desfecho diferente, não houve diferença estatisticamente significativa com relação à análise da dose-alvo entre os grupos estudados.

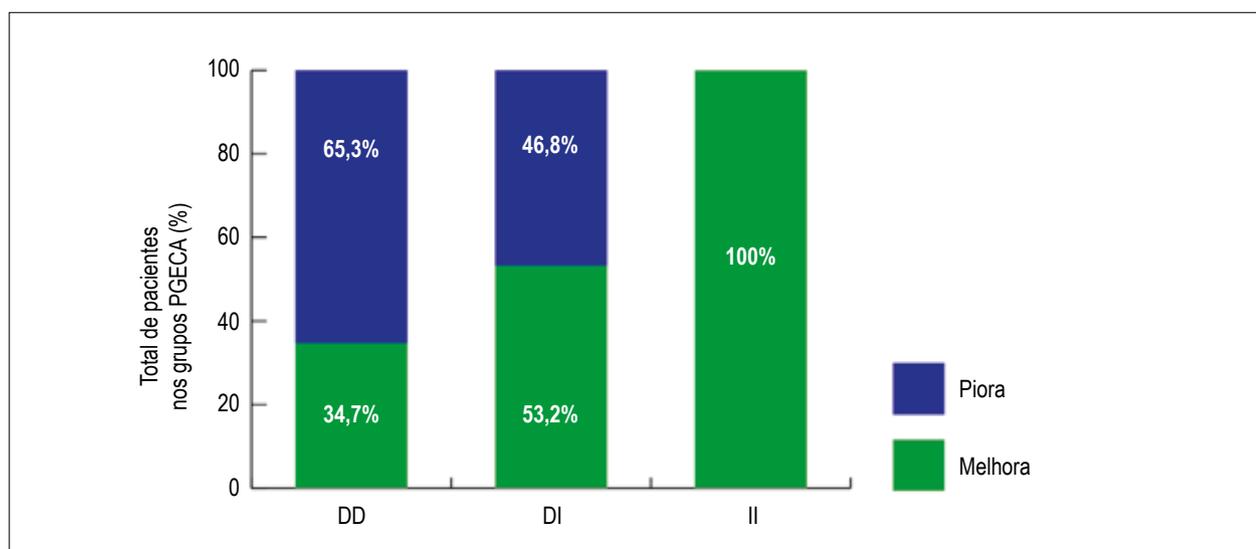


Figura 4 - Variação do diâmetro diastólico do VE (FΔVED) de acordo com os grupos genotípicos.

Tabela 4 – Tabela de correlações com o peso do alelo

Variável	r	p
FEVE1	0,081	0,426
VES1	0,025	0,803
VED1	0,035	0,730
FEVE2	0,162	0,110
VES2	0,142	0,159
VED2	0,136	0,179
ΔFEVE	- 0,207	0,040
ΔVES	0,205	0,042
ΔVED	0,232	0,021

FEVE1: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; VES1: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; VED1: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma; FEVE2: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; VES2: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; VED2: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no último ecocardiograma; ΔFEVE: diferença entre as frações de ejeção no último e primeiro ecocardiograma; ΔVES: diferença entre os diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma; ΔVED: diferença entre os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo no último e no primeiro ecocardiograma.

Possíveis limitações desse trabalho referem-se ao número de pacientes, principalmente no grupo II; porém, enquanto vários estudos apresentam números maiores,<sup>19</sup> estudos genéticos com números de pacientes menores são descritos.<sup>20</sup> Além disso, foram obtidos vários resultados pertinentes com evidente significância estatística. Talvez o número pequeno de pacientes com genótipo II esteja de alguma forma relacionado à gravidade da população estudada, com a maioria de genótipos DD e DI, descritos na literatura como relacionados à pior evolução. A análise de subgrupos genotípicos na literatura

se dá sempre com os 3 subgrupos, não agrupando nenhum deles. Nosso estudo inclusive evidenciou a correlação da presença de alelo D (nenhum no II, um no DI e dois no DD) com a evolução ecocardiográfica, o que reforça a importância da análise de cada genótipo separadamente, mesmo com a diferença do número de pacientes encontrada nessa população. Outra limitação possível se refere à coleta de dados em prontuários, que pode gerar erros, mas reduzida pelo fato de se tratar de população atendida em centro universitário de ensino e pesquisa, com profissionais experientes.

## Conclusões

Concluimos que, em uma população de 99 portadores de insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica:

As frequências alélicas e genotípicas relacionadas ao PGECA encontradas diferem daquelas da literatura nacional e internacional. Apenas 3% da população apresentou genótipo II.

Houve associação do PGECA estudado com a evolução ecocardiográfica: mais pacientes com piora evolutiva da fração de ejeção e dos diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo no genótipo DD, seguido do DI e o II com a melhor evolução. O mesmo padrão foi observado na análise da diferença entre os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo entre os ecocardiogramas.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Duque GS, Silva DA, Albuquerque FN, Albuquerque DC; Obtenção de dados: Duque GS, Albuquerque FN, Schneider RS, Gimenez A, Rocha RM; Análise e interpretação dos dados: Duque GS, Silva DA, Albuquerque FN, Schneider RS, Pozzan R, Albuquerque DC; Análise estatística: Duque GS, Albuquerque FN, Pozzan R; Obtenção de financiamento: Albuquerque DC; Redação do manuscrito: Duque GS; Revisão crítica do manuscrito

quanto ao conteúdo intelectual importante: Duque GS, Silva DA, Albuquerque FN, Schneider RS, Pozzan R, Rocha RM, Albuquerque DC.

#### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERJ.

#### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Gustavo Salgado Duque pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

## Referências

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-479. Erratum in: *Circulation*. 2010;121(12):e258.
- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian guidelines on chronic heart failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl.1):3-70.
- Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Pharmacogenetic: principles, applications and perspectives. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2006;39(4):515-21.
- Balieiro HM, Brito SR, Brandão R, Bernardes S, Mesquita ET. Advances of gene polymorphism in heart failure. *Rev SOCERJ*. 2008;21(4):247-53.
- McNamara DM. Emerging role of pharmacogenomics in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(3):261-8.
- de Boer RA, van der Harst P, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Pharmacogenetics in heart failure: promises and challenges. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(11):1713-25.
- Mendonça I, Freitas IA, Sousa CA, Gomes S, Faria P, Drumond A, et al. Polymorphism of the ACE gene is associated with extent and severity of coronary disease. *Rev Port Cardiol*. 2004;23(12):1605-11.
- Dakik HA, Mahmarian JJ, Verani MS, Farmer JA, Zhao G, Marian AJ. Association of angiotensin i-converting enzyme gene polymorphism with myocardial ischemia and patency of infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1468-73.
- Ohmichi N, Iwai N, Maeda K, Shimoike H, Nakamura Y, Izumi M, et al. Genetic basis of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1996;53(3):265-72.
- Zhou L, Xi B, Wei Y, Shen W, Li Y. Meta-analysis of the association between the insertion/deletion polymorphism in ACE gene and coronary heart disease among the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(2):296-304.
- Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):210-8.
- Cuoco MA, Pereira AC, Mota Gde F, Krieger JE, Mansur AJ. Genetic polymorphism, medical therapy and sequential cardiac function in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):252-6.
- Nagashima J, Musha H, So T, Kunishima T, Nobuoka S, Murayama M. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on left ventricular remodeling after antero-septal infarction. *Clin Cardiol*. 1990;22(9):587-90.
- He Y, Tomita Y, Kusama Y, Munakata K, Kishida H, Takano T. A role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in left ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Nippon Med Sch*. 2000;67(2):96-104.
- Cuoco MA, Pereira AC, de Freitas HF, de Fátima Alves da Mota G, Fukushima JT, Krieger JE, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2005;99(1):97-103.
- Parencia J, Goldbergova MP, Kala P, Jarkovsky J, Poloczek M, Manousek J, et al. ACE gene insertion/deletion polymorphism has a mild influence on the acute development of left ventricular dysfunction in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:60.
- Ulgen MS, Ozturk O, Alan S, Kayrak M, Turan Y, Tekes S, et al. The relationship between angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) gene polymorphism and left ventricular remodeling in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2007;18(3):153-7.
- Tereshchenko SN, Demidova IV, Kobalava ZhD, Moiseev VS. [Polymorphism of the ACE gene, structural-functional state of the left ventricle in patients with post-infarction cardiac failure and effects of the ACE-inhibitor Perindopril]. *Ter Arkh*. 2002;74(4):56-8.
- Dhar S, Ray S, Dutta A, Sengupta D, Chakrabarti S. Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. *Indian Heart J*. 2012;64(6):576-81.
- Dayi SU, Tartan Z, Terzi S, Kasikcioglu H, Uyarel H, Orhan G, et al. Influence of angiotensin converting enzyme and insertion/deletion polymorphism on long term total graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2005;8(5):E373-7.

## Frequência Cardíaca Elevada está Associada com Desnervação Cardíaca em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Um Estudo com Cintilografia Miocárdica com 123-Iodo-MIBG

*Elevated Heart Rate is Associated with Cardiac Denervation in Patients with Heart Failure: A 123-Iodine-MIBG Myocardial Scintigraphy Study*

Aline Sterque Villacorta, Humberto Villacorta Junior, Jenne Serrão de Souza, José Antônio Caldas Teixeira, Maria Clara S. S. Muradas, Christiane Rodrigues Alves, Bernardo Campanário Precht, Pilar Porto, Letícia Ubaldo, Cláudio Tinoco Mesquita, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** No SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial*, ou Estudo do Tratamento da Insuficiência Cardíaca Sistólica com o Inibidor de If Ivabradina), a redução da frequência cardíaca (FC) com ivabradina associou-se com melhor sobrevida e redução das hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Os mecanismos pelos quais a FC elevada aumenta a mortalidade não são totalmente compreendidos.

**Objetivo:** Avaliar a relação da FC basal com atividade clínica, neuro-hormonal e simpática cardíaca em pacientes com IC crônica e FC elevada.

**Método:** Pacientes com IC crônica em ritmo sinusal e  $FC \geq 70$  apesar de tratamento adequado foram incluídos em um estudo duplo-cego, randomizado, que comparou ivabradina com piridostigmina. Este artigo refere-se a dados basais dos primeiros 16 pacientes. A FC basal (antes da randomização para um dos medicamentos) foi avaliada, e os pacientes classificados em dois grupos, com FC abaixo ou acima dos valores médios. A atividade simpática cardíaca foi avaliada por cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123.

**Resultados:** A FC média foi  $83,5 \pm 11,5$  bpm (intervalo 72 a 104), e sete pacientes (43.7%) tinham FC acima da média. Esses pacientes apresentaram menor distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos ( $292,3 \pm 93$  vs  $465,2 \pm 97,1$  m,  $p=0,0029$ ), valores mais altos de N-terminal do pró-BNP (mediana 708,4 vs 76,1,  $p=0,035$ ) e menor relação coração/mediastino tardia, indicando desnervação cardíaca ( $1,48 \pm 0,12$  vs  $1,74 \pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** A FC de repouso elevada em pacientes com IC em tratamento médico adequado associou-se com desnervação cardíaca, pior capacidade funcional e ativação neuro-hormonal. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):455-459)

**Palavras-chave:** Frequência Cardíaca; Denervação; Insuficiência Cardíaca; Miocárdio / cintilografia; Sistema Nervoso Simpático.

### Abstract

**Background:** In the *Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial* (SHIFT), heart rate (HR) reduction with ivabradine was associated with improved survival and reduced hospitalizations in patients with heart failure (HF). The mechanisms by which elevated HR increases mortality are not fully understood.

**Objective:** To assess the relationship of baseline HR with clinical, neurohormonal and cardiac sympathetic activity in patients with chronic HF and elevated HR.

**Method:** Patients with chronic HF who were in sinus rhythm and had resting  $HR \geq 70$  bpm despite optimal medical treatment were included in a randomized, double-blind study comparing ivabradine versus pyridostigmine. This report refers to the baseline data of 16 initial patients. Baseline HR (before randomization to one of the drugs) was assessed, and patients were classified into two groups, with HR below or above mean values. Cardiac sympathetic activity was assessed by 123-iodine-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy.

**Results:** Mean HR was  $83.5 \pm 11.5$  bpm (range 72 to 104), and seven (43.7%) patients had HR above the mean. These patients had lower 6-min walk distance ( $292.3 \pm 93$  vs  $465.2 \pm 97.1$  m,  $p=0.0029$ ), higher values of N-Terminal-proBNP (median 708.4 vs 76.1,  $p=0.035$ ) and lower late heart/mediastinum rate, indicating cardiac denervation ( $1.48 \pm 0.12$  vs  $1.74 \pm 0.09$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Elevated resting HR in patients with HF under optimal medical treatment was associated with cardiac denervation, worse functional capacity, and neurohormonal activation. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):455-459)

**Keywords:** Heart Rate; Denervation; Heart Failure; Myocardium / radionuclide imaging; Sympathetic Nervous System.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Humberto Villacorta •

Hospital Universitário Antônio Pedro. Divisão de Cardiologia. Rua Marquês do Paraná 303, CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: [huvillacorta@globo.com](mailto:huvillacorta@globo.com)

Artigo recebido em 28/04/16; revisado em 14/07/16; aceito em 15/07/16

DOI: 10.5935/abc.20160166

## Introdução

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) melhorou consideravelmente com a introdução de inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas de receptor mineralocorticoide e betabloqueadores.<sup>1-3</sup> Entre os inúmeros efeitos relacionados aos betabloqueadores, a redução na frequência cardíaca (FC) é reconhecida por muito tempo. Muitos pacientes com IC estão em uso de betabloqueadores, e alguns permanecem com a FC acima de 70 bpm apesar de doses máximas dessas medicações. Uma vez que a FC de repouso na IC está relacionada com risco cardiovascular aumentado,<sup>4</sup> a busca por alternativas para reduzir a FC é importante clinicamente.

No SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial*), ou o Estudo do Tratamento da Insuficiência Cardíaca Sistólica com o Inibidor de *If* (ivabradina), a ivabradina foi comparada com placebo em pacientes com IC e FC acima de 70 bpm, apesar de tratamento médico adequado. O uso da ivabradina associou-se a melhores resultados, definidos como morte cardiovascular ou admissão hospitalar por IC. O SHIFT confirmou o importante papel da FC na fisiopatologia da IC.

A atividade simpática aumentada do miocárdio é uma característica marcante da IC e está associada com remodelação do miocárdio, diminuição da função ventricular esquerda, e piora dos sintomas.<sup>5,6</sup> A liberação neuronal aumentada de noradrenalina (NE) é geralmente acompanhada por uma recaptção neuronal diminuída, por redução (*downregulation*) pós-transcricional do transportador de NE.<sup>7,8</sup>

O mecanismo de diminuição na recaptção de NE é bem avaliado por cintilografia, usando-se o análogo da NE metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (MIBG-123). O transportador de NE media a captação de MIBG-123 nas terminações nervosas simpáticas do miocárdio e, uma vez que o composto não é metabolizado, a quantidade de retenção de MIBG-123 por várias horas após sua administração é um reflexo da integridade neuronal.<sup>9</sup> Foi demonstrado que uma captação reduzida de MIBG-123 no miocárdio é um preditor independente de efeitos adversos de longo prazo, e uma melhor captação de MIBG-123 é observada em resposta ao tratamento efetivo da IC.<sup>10-12</sup>

A atividade simpática cardíaca está fortemente relacionada à IC. Uma vez que os mecanismos pelos quais uma FC elevada aumenta a mortalidade não são totalmente conhecidos, nós buscamos avaliar a relação da FC de repouso com atividades clínica, neuro-hormonal e simpática cardíaca em pacientes com IC crônica e elevada FC, mesmo com tratamento médico adequado.

## Métodos

### População do estudo

Este material é parte de um estudo maior, um ensaio clínico randomizado que compara o uso de ivabradina com piridostigmina. Refere aos dados basais (antes da randomização para um dos tratamentos) dos primeiros 16 pacientes incluídos no ensaio. Os critérios de inclusão foram

presença de IC, ritmo sinusal, fração de ejeção <50% avaliada por ecocardiografia (método Simpson), e FC de repouso maior que 70 bpm apesar de tratamento médico adequado, incluindo doses máximas toleradas de betabloqueadores. Os critérios de exclusão foram pacientes com marca-passo, creatinina >3 mg/dL, miocardite aguda, isquemia miocárdica ativa, asma, glaucoma, obstrução urinária, disfunção da tireoide, e pacientes que seriam submetidos à revascularização do miocárdio ou implantação de aparelho nos 6 meses seguintes. A FC de repouso foi medida no leito, após pelo menos 5 minutos de repouso em duas visitas consecutivas antes da randomização. O comitê de ética de nosso hospital aprovou o protocolo do estudo.

Os pacientes foram classificados de acordo com a FC basal em dois grupos: a) grupo 1, pacientes com FC menor ou igual à FC média da população; e 2) grupo 2, pacientes com as FCs mais elevadas, acima da FC média. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem foram comparados entre os grupos. A prescrição de medicamentos não mudou nos últimos 3 meses. Os pacientes elegíveis que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento após receberem informação verbal e por escrito sobre o estudo.

### Cintilografia do miocárdio, biomarcadores, e avaliação da capacidade funcional

A atividade simpática cardíaca foi avaliada por cintilografia do miocárdio com MIBG-123I. Foram adquiridas imagens planares anteriores precoces e tardias do miocárdio, aos 30 minutos e 4 horas após a infusão do marcador radioativo, respectivamente. Derivados das imagens planares da cintilografia, a captação semi-quantitativa do MIBG-123 e *washout* do miocárdio refletiram a inervação funcional/estrutural cardíaca e o tônus simpático respectivamente. A relação coração / mediastino (C/M) foi determinada a partir da contagem/pixel em uma região de interesse do mediastino 7x7 pixels, no tórax superior localizado na linha média e posicionado para refletir o local com atividade mais baixa, i.e., fundo (*background*) inespecífico.

A ativação neuro-hormonal foi avaliada pela medida da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) (Roche Diagnostics, Inc., Indianápolis, Indiana) nas amostras sanguíneas. A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos.

### Teste de exercício cardiopulmonar

Foi utilizado o analisador metabólico MedGraphics (MGC) VO2000 (Imbrasport, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil), com o 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 Autocal em condições ventiladas, e a calibração biológica foi realizada mensalmente. A manutenção do equipamento era conduzida por um representante a cada três meses (CAEL, Rio de Janeiro, RJ, Brasil).

O teste de exercício cardiopulmonar consistiu no registro de parâmetros basais nos primeiros dois minutos, um minuto de aquecimento a 1 km/h, seguido pelo protocolo de rampa.

Os dados foram analisados pelo programa ErgoPCElite para Windows 13W (MicroMed, Brasília, Brasil).

A cada minuto, foram medidas variáveis hemodinâmicas e eletrocardiográficas, bem como a percepção de estresse utilizando-se a escala de Borg (0 a 10). A fase de recuperação ocorreu com o paciente sentado. A análise foi realizada por dois juízes, que avaliaram os seguintes critérios: inclinação VE/VCO<sub>2</sub>, presença de ventilação periódica, e limiar ventilatório I, que passou a ser chamado de limiar anaeróbico (LA). Para o LA, foram consideradas as curvas ventilatórias equivalentes para VO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, além das curvas das frações expiradas de VO<sub>2</sub> e VCO<sub>2</sub>. O pico de VO<sub>2</sub> foi definido como o maior valor obtido até os trinta segundos finais, ou durante os dez segundos da fase de recuperação imediata.

### Avaliação da água corporal total

Utilizou-se a análise vetorial de bioimpedância (BIVA) para avaliar a água corporal total. Esse método utiliza o software EFG Renal (Akern, Pontassieve, Florença, Itália) para estimar a parâmetros de resistência, reactância e ângulo de fase. O índice de hidratação (IH) foi então calculado para estimar a água corporal total. O intervalo normal do IH é 72,7% a 74,3%; valores acima desse intervalo indicam congestão, e valores abaixo indicam desidratação.

### Análise estatística

Os dados são apresentados em média ± DP, exceto dados referentes a NT-proBNP, apresentados em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. O teste *t* de Student bicaudal não pareado foi realizado para identificar diferenças significativas entre grupos nas variáveis com distribuição normal. O teste de Mann-Whitney foi usado para dados sem distribuição normal. A significância estatística foi aceita ao nível 0,05. As análises estatísticas foram realizadas usando-se o software MedCalc® (versão 14.12.0, Oostende, Bélgica).

### Resultados

As medicações para IC usadas pelos pacientes do estudo estão apresentadas na Tabela 1. A FC basal média foi 83 ± 11,5 bpm. Sete (43,7%) pacientes encontravam-se no grupo com FC mais elevada (FC acima de 83 bpm). Como apresentado na Tabela 2, os pacientes com FCs mais elevadas tinham maior chance de estarem na classe funcional III/IV (NYHA, *New York Heart Association*), e apresentavam capacidade funcional significativamente pior no teste de caminhada de 6 minutos. Não houve diferença entre grupos quanto à congestão sistêmica, avaliada tanto por edema de membros ou por BIVA. Pacientes com as FCs mais altas também apresentaram maiores valores de NT-proBNP e menor relação C/M tardia (Figura 1), indicando desnervação cardíaca. Não foi observada diferença entre grupos quanto à relação C/M precoce ou taxa de *washout*.

### Discussão

O principal achado de nosso estudo foi que, em pacientes com IC crônica em tratamento medicamentoso adequado, a FC elevada correlacionou-se com ativação

**Tabela 1 – Medicamentos para insuficiência cardíaca usada pela população do estudo**

Medicamentos para insuficiência cardíaca	Resultados n=16
Carvedilol	16 (100%)
Dose (mg/dia)	47,4±7,8
Enalapril	8 (50%)
Dose (mg/dia)	34,4±11,3
Captopril	2 (12,5%)
Dose (mg/dia)	150±0
Losartan	6 (37,5%)
Dose (mg/dia)	100±0
Espironolactona	15 (93,7%)
Dose (mg/dia)	25±0
Furosemida	13 (81,2%)
Dose (mg/dia)	53,3±24,7
Dinitrato de isossorbida e hidralazina	8 (50%)
Dose de hidralazina (mg/dia)	157±85,8
Dose of isossorbida (mg/dia)	32,6±6,7
Digoxina	5 (31,2%)
Dose (mg/dia)	0,18±0,08

neuro-hormonal e desnervação cardíaca. Foi demonstrado que anormalidades na atividade simpática cardíaca preveem alguns desfechos na IC. No estudo ADMIRE-HF (*Adre View Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure*), 961 indivíduos com IC, classe funcional NYHA II/III e fração de ejeção ≤ 35% foram incluídos e acompanhados por até 2 anos.<sup>13</sup> As taxas de eventos foram mais elevadas em pacientes com relação C/M tardia ≤ 1,60, em comparação a pacientes com valores superiores a esse limiar (35% vs 15%, *p*<0,001). Vale ressaltar que a relação C/M foi preditor de eventos causados pela progressão da IC e eventos relacionados à arritmia. É importante mencionar que, no presente estudo, pacientes com FC mais alta apresentaram relação C/M de 1,48, valor que se encontra dentro do intervalo que, no estudo ADMIRE-HF, foi preditor de eventos.

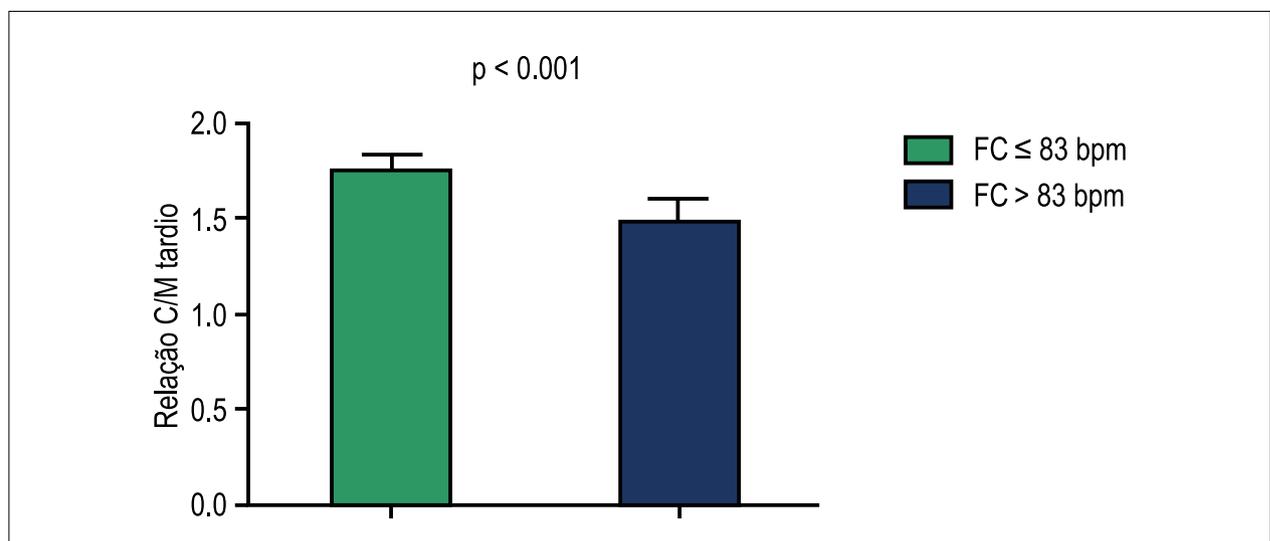
A desnervação cardíaca regional, avaliada por tomografia por emissão de pósitrons também foi associada à parada cardíaca repentina. No estudo PAREPET (*Prediction of Arrhythmic Events with Positron Emission Tomography*, ou Predição de arritmia com tomografia por emissão de pósitrons), os pacientes no tercil mais alto apresentaram taxas mais altas de parada cardíaca repentina.<sup>14</sup> Assim, tanto uma desnervação cardíaca regional como global indica um prognóstico adverso em pacientes com IC.<sup>13,14</sup>

No presente estudo, os pacientes com FC mais alta também eram os pacientes mais doentes quando avaliados pela classe funcional NYHA, teste de caminhada de 6 minutos, e níveis de NT-proBNP. Vale ressaltar que tais alterações não poderiam ser explicadas por um estado

**Tabela 2 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com insuficiência cardíaca separados em dois grupos de acordo com valores abaixo e acima da média (83 bpm)**

Variável	FC≤83 bpm n=9	FC>83 bpm n=7	Valor de p
Idade (anos)	50,1±13,6	52,4±12,5	0,48
Sexo masculino	4 (44,4%)	5 (71,4%)	0,35
Classe funcional NYHA III/IV	1 (11,1%)	4 (44,4%)	0,10
Edema de membros	3 (33,3%)	0 (0%)	0,21
Cardiomiopatia isquêmica	2 (22,2%)	1 (14,3%)	0,68
Bloqueio do ramo esquerdo	5 (55,6%)	2 (28,6%)	0,35
Questionário de Minnesota	36,7±18,2	29,7±7,2	0,47
Creatinina (mg/dL)	1,06±0,26	0,97±0,29	0,55
Distância em 6 minutos de caminhada (m)	465,2±97,1	292,3±93	0,0029
VO <sub>2</sub> (mL/min)	17,23±3,62	14,5±5,19	0,58
Fração de ejeção do VE (%)	35,4±15,6	40,5±18,8	0,57
Índice de hidratação (BIVA)	75,8±3,75	73,6±0,05	0,28
NT-proBNP (pg/mL)	378 (140 - 745)	800 (589 - 990)	0,04
Relação C/M precoce	1,76±0,15	1,69±0,13	0,34
Relação C/M tardia	1,74±0,09	1,48±0,12	<0,001
Taxa de washout (%)	37,4±9	34,3±5	0,42

BIVA: análise vetorial de bioimpedância; VE: ventrículo esquerdo; NT-proBNP: fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; C/M: coração/mediastino; VO<sub>2</sub>: pico de consumo de oxigênio.



**Figura 1 – Relação coração / mediastino (C/M) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica de acordo com valores de frequência cardíaca (FC) abaixo ou acima da média da população.**

de congestão. Nosso estudo não permite fazer qualquer especulação sobre uma relação de causa e efeito entre FC elevada e desnervação cardíaca. A FC poderia ser somente um marcador dessas anormalidades. No entanto, a hipótese de que a FC seria a causa de desnervação e de níveis elevados de peptídeo natriurético é corroborada pelos resultados do

SHIFT, em que a redução da FC com o uso de ivabradina, um medicamento sem atividade neuro-hormonal, levou à melhora dos desfechos.<sup>4,15</sup> Além disso, foi demonstrado que o uso de ivabradina diminuiu os níveis de peptídeos natriuréticos e melhora a capacidade funcional.<sup>16</sup> Essa hipótese, contudo, precisa ser confirmada em estudos futuros.

Nós encontramos que uma simples ferramenta utilizada na beira do leito relacionou-se com baixa relação C/M tardia, refletindo um miocárdio desnervado. Assim, uma FC elevada poderia servir como uma ferramenta de rastreamento para uma avaliação mais completa que incluísse exames como a cintilografia do miocárdio com MIBG-I-123 em pacientes com IC. Ainda, a FC é um alvo do tratamento da IC crônica e, qualquer medicamento que reduz a FC pode ter um impacto favorável sobre os desfechos. Uma limitação do presente estudo refere-se ao pequeno número de pacientes e o delineamento transversal do estudo.

## Conclusão

Em resumo, encontramos que em pacientes com IC crônica e disfunção sistólica, uma FC elevada a despeito de um tratamento adequado esteve associada com desnervação cardíaca avaliada por cintilografia do miocárdio com MIBG-I-123 e ativação neuro-hormonal. Tais alterações podem explicar, ao menos em parte, os piores desfechos observados nesses pacientes.

## Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ).

## Referências

1. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):294-302.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.
3. Pitt B, Zannad F, Remme J, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone in morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
4. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford Y, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85. Erratum in: *Lancet.* 2010;376(9757):1988.
5. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819-23.
6. Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986;73(5):913-9.
7. Ungerer M, Hartmann F, Karoglan M, Chlistalla A, Ziegler S, Richardt G, et al. Regional *in vivo* and *in vitro* characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. *Circulation* 1998;97(2):174-80.
8. Backs J, Haunstetter A, Gerber SH, Metz J, Borst MM, Strasser RH, et al. The neuronal norepinephrine transporter in experimental heart failure: evidence for a post-transcriptional downregulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(3):461-72.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Nóbrega ACL; Obtenção de dados: Villacorta AS, Souza JS, Teixeira JAC, Muradas MCSSS, Alves CR, Precht BC, Porto P, Ubaldo L, Mesquita CT; Análise e interpretação dos dados: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Mesquita CT, Nóbrega ACL; Análise estatística: Villacorta Junior H, Nóbrega ACL; Obtenção de financiamento: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Mesquita CT, Nóbrega ACL; Redação do manuscrito: Villacorta AS, Villacorta Junior H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Souza JS, Teixeira JAC, Muradas MCSSS, Alves CR, Precht BC, Porto P, Ubaldo L, Mesquita CT, Nóbrega ACL.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Aline Sterque Villacorta pela Universidade Federal Fluminense.

9. Sisson JC, Wieland DM. Radiolabeled meta-iodobenzylguanidine: pharmacology and clinical studies. *Am J Physiol Imaging.* 1986;1(2):96-103.
10. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med.* 2001;42(12):1757-67.
11. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, et al. Spironolactone improves cardiac sympathetic nerve activity and symptoms in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med.* 2002;43(10):1279-85.
12. Agostini D, Belin A, Amar MH, Dorlas Y, Hamon M, Grollier G, et al. Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a 123I-MIBG scintigraphic study. *J Nucl Med.* 2000;41(5):845-51.
13. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: results of the prospective ADMIRE-HF (Adre View Myocardial Imaging for risk evaluation in heart failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(20):2212-21.
14. Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ Jr, Michalek SM, Baldwa S, Mashtare TL Jr, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):141-9.
15. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in Chronic Heart Failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9744):886-94.
16. Sarullo MF, Fazio G, Puccio D, Fasullo S, Paterna S, Novo S, et al. Impact of "off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(4):349-55.

# Fibrose Miocárdica Definida por Ressonância Magnética Cardíaca em Doença de Chagas: Correlações Clínicas e Estratificação de Risco

*Cardiac Magnetic Resonance-Verified Myocardial Fibrosis in Chagas Disease: Clinical Correlates and Risk Stratification*

Marly Uellendahl,<sup>1,2,3</sup> Maria Eduarda Menezes de Siqueira,<sup>2,3</sup> Eveline Barros Calado,<sup>2,3</sup> Roberto Kalil-Filho,<sup>1</sup> Dário Sobral,<sup>4</sup> Clébia Ribeiro,<sup>4</sup> Wilson Oliveira,<sup>4</sup> Silvia Martins,<sup>4</sup> Jagat Narula,<sup>5</sup> Carlos Eduardo Rochitte<sup>1</sup>

Setor de Ressonância Magnética Cardiovascular do Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;<sup>1</sup> Setor de Ressonância Magnética Cardíaca - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM);<sup>2</sup> DASA/Delboni,<sup>3</sup> São Paulo, SP; Hospital Oswaldo Cruz - Universidade de Pernambuco - Departamento de Cardiologia,<sup>4</sup> Recife, PE - Brasil; Mount Sinai Hospital, Cardiology Department,<sup>5</sup> Nova York - Estados Unidos

## Resumo

**Fundamento:** A doença de Chagas (DC) é importante causa de insuficiência cardíaca e mortalidade, principalmente na América Latina. Este estudo avaliou as características morfológicas e funcionais do coração, assim como a extensão da fibrose miocárdica (FM) em pacientes com DC através de ressonância magnética cardíaca (RMC). O valor prognóstico da FM avaliada por realce tardio miocárdico (RTM) foi comparado àquele do escore de Rassi.

**Métodos:** Avaliação de 39 pacientes divididos em 2 grupos: grupo 'forma indeterminada' (IND), 28 pacientes assintomáticos; e grupo 'cardiopatía chagásica' (CC), pacientes sintomáticos. Todos os pacientes foram submetidos a RMC com as técnicas de cine-RM e RTM, sendo a quantidade de FM evidenciada ao exame comparada ao escore de Rassi.

**Resultados:** As análises morfológica e funcional mostraram significativas diferenças entre os 2 grupos ( $p < 0,001$ ). Houve ainda uma forte correlação entre a extensão da FM e o escore de Rassi ( $r = 0,76$ ).

**Conclusões:** A RMC é uma importante técnica para avaliar pacientes com DC, ressaltando as diferenças morfológicas e funcionais em todas as apresentações clínicas. A forte correlação entre o escore de Rassi e a extensão da FM detectada por RMC enfatiza seu papel na estratificação prognóstica de pacientes com DC. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):460-466)

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia Chagásica; Doença de Chagas; Espectroscopia de Ressonância Magnética; Fatores de Risco; Prognóstico.

## Abstract

**Background:** Chagas disease (CD) is an important cause of heart failure and mortality, mainly in Latin America. This study evaluated the morphological and functional characteristics of the heart as well the extent of myocardial fibrosis (MF) in patients with CD by cardiac magnetic resonance (CMR). The prognostic value of MF evaluated by myocardial-delayed enhancement (MDE) was compared with that via Rassi score.

**Methods:** This study assessed 39 patients divided into 2 groups: 28 asymptomatic patients as indeterminate form group (IND); and symptomatic patients as Chagas Heart Disease (CHD) group. All patients underwent CMR using the techniques of cine-MRI and MDE, and the amount of MF was compared with the Rassi score.

**Results:** Regarding the morphological and functional analysis, significant differences were observed between both groups ( $p < 0.001$ ). Furthermore, there was a strong correlation between the extent of MF and the Rassi score ( $r = 0.76$ ).

**Conclusions:** CMR is an important technique for evaluating patients with CD, stressing morphological and functional differences in all clinical presentations. The strong correlation with the Rassi score and the extent of MF detected by CMR emphasizes its role in the prognostic stratification of patients with CD. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):460-466)

**Keywords:** Chagas Cardiomyopathy; Chagas Disease; Magnetic Resonance Spectroscopy; Risk factors, Prognosis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

## Correspondência: Carlos Eduardo Rochitte •

InCor - HCFMUSP. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44 - Andar AB - Ressonância & Tomografia Cardiovascular, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: [rochitte@incor.usp.br](mailto:rochitte@incor.usp.br)

Artigo recebido em 20/03/16; revisado em 20/06/16; aceito em 21/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20160168

## Introdução

Embora descrita há mais de 100 anos,<sup>1</sup> a doença de Chagas (DC) continua sendo importante causa de morbimortalidade na América Latina,<sup>2,3</sup> afetando cerca de 6 milhões de pessoas, com aproximadamente 30.000 novos casos detectados ao ano.<sup>4,5</sup> Devido ao constante aumento migratório de latino-americanos para a América do Norte e Europa ocidental, essa doença se apresenta como um desafio global.<sup>2</sup>

Os desfechos clínicos em pacientes com cardiopatia chagásica (CC) são mais bem expressos por fatores de risco, como altas classes funcionais da *New York Heart Association* (NYHA) para apresentação sintomática, evidência radiográfica de cardiomegalia, disfunção ventricular esquerda (VE) na ecocardiografia, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) no monitoramento ambulatorial de 24 horas, QRS de baixa voltagem na eletrocardiografia, e sexo masculino.<sup>6-9</sup> Rassi et al.<sup>10</sup> estabeleceram um sistema quantitativo de escore para identificar pacientes chagásicos com risco de morte prematura. Seis fatores prognósticos independentes foram identificados, atribuindo-se a cada um uma quantidade de pontos proporcional ao seu coeficiente de regressão: classe funcional NYHA III ou IV (5 pontos), evidência de cardiomegalia na radiografia de tórax (5 pontos), disfunção sistólica ventricular esquerda na ecocardiografia (3 pontos), TVNS no Holter de 24 horas (3 pontos), QRS de baixa voltagem no eletrocardiograma (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Calcularam-se os escores de risco para cada paciente, sendo definidos três grupos de risco: baixo risco (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos), e alto risco (12 a 20 pontos). As taxas de mortalidade em 10 anos para esses três grupos foram 10%, 44% e 84%, respectivamente, em uma coorte de validação.<sup>10</sup> Do ponto de vista patológico, a DC caracteriza-se por fibrose miocárdica (FM) pós-inflamatória,<sup>11-13</sup> que pode ser identificada com segurança por ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio miocárdico (RTM).<sup>14-16</sup> Como foi demonstrado que a FM identificada por RMC é um importante preditor de arritmias e morte súbita em várias miocardiopatias não isquêmicas, como a miocardiopatia hipertrófica,<sup>17</sup> e ainda em um estudo-piloto de DC,<sup>18</sup> propomos que a extensão quantitativa da FM também deva ter valor prognóstico. Este estudo avaliou a relação entre FM e o escore de Rassi,<sup>10</sup> um escore prognóstico validado, em pacientes com e sem miocardiopatia aparente, o que, até onde sabemos, não havia sido realizado de maneira sistemática.

## Métodos

Realizou-se RMC em 39 pacientes chagásicos soropositivos prospectivamente selecionados da Clínica de Doença de Chagas no Hospital Osvaldo Cruz, de novembro de 2004 a novembro de 2006 (Tabela 1). Desses 39 pacientes, 28 eram assintomáticos e tinham função ventricular normal, constituindo o grupo 'forma indeterminada' (IND); os outros 11 pacientes sintomáticos com disfunção sistólica foram clinicamente considerados como portadores de miocardiopatia, constituindo o grupo CC. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para RMC com RTM antes de sua inclusão no estudo, que foi aprovado pelo Comitê Institucional de Revisão de Pesquisa.

Para o cálculo do escore de Rassi, todos os pacientes foram submetidos a radiografia de tórax, eletrocardiografia, ecocardiografia, Holter de 24 horas e entrevista clínica para avaliação da classe funcional NYHA. A RMC foi agendada em tempo médio de 30 dias após tais exames. Pacientes com as seguintes características foram excluídos do estudo: infarto miocárdico prévio, evidência clínica ou laboratorial de cardiopatia isquêmica, taquicardia ventricular sustentada, valvopatia cardíaca, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e portadores de marca-passo, desfibriladores implantáveis e clips cerebrovasculares.

## Métodos de ressonância magnética

Os pacientes foram submetidos à RM em sistema GE Signa 1.5-T (Wakeusha, Wisconsin). Imagens do coração foram realizadas nos eixos curto e longo em apneia e com seqüências de pulso sincronizadas com o eletrocardiograma. A primeira seqüência foi um gradiente-eco em estado de equilíbrio (*steady-state free precession* - SSFP) para avaliar morfologia e função VE e ventricular direita (VD). A segunda seqüência foi um gradiente-eco segmentado com pulso de inversão-recuperação para obter o RTM,<sup>19</sup> 10 a 20 minutos após administração intravenosa de 0,2 mmol/kg de bolo de contraste à base de gadolínio (Dotarem®, ácido gadotérico - Gd-DOTA, Guerbet Aulnay-Sous-Bois – França). Para as imagens de cine, usando seqüência SSFP, os parâmetros foram: tempo de repetição, 3,4 ms; tempo de eco, 2,0 ms; ângulo de deflexão, 45°; matriz, 256x160; fases cardíacas, 20; cortes por segmento, 8 a 16 para obter resolução temporal de 55 ms ou menos; espessura do corte, 8 mm; intervalo entre os cortes, 2 mm; e campo de visão, 36 a 40 cm. Para a seqüência de pulso do RTM, os seguintes parâmetros foram usados nos eixos curto e longo: tempo de repetição, 7,3 ms; tempo de eco, 3,2 ms; ângulo de deflexão, 25°; matriz, 256 x 196; espessura do corte, 8 mm; intervalo entre os cortes, 2 mm; campo de visão, 36 a 40 cm; tempo de inversão, 200 ms a 300 ms; largura da banda receptora, 32,5 kHz; cada aquisição RR e número de excitações, 2. Os cortes no eixo curto foram prescritos da base ao ápice (em geral 8 a 12 cine-cortes/coração) perpendicular ao eixo longo ventricular, cobrindo todo o ventrículo esquerdo. Importante notar que as localizações dos cortes foram exatamente as mesmas para as duas seqüências de pulso, permitindo comparar função e morfologia com a caracterização tecidual fornecida por RTM. Quando necessário, cortes adicionais foram obtidos para fornecer a completa cobertura de ventrículos muito grandes.

## Análise de dados

As bordas endocárdica e epicárdica do miocárdio foram planimetradas nas imagens de cine do eixo curto. Todas as medidas foram realizadas manualmente. Os verdadeiros dados volumétricos 3D foram obtidos pela soma das áreas do eixo curto, sem qualquer suposição geométrica, conhecido como método de Simpson. Os *frames* sistólico e diastólico finais foram identificados com a determinação das áreas da cavidade ventricular. Volumes ventriculares esquerdos foram derivados pela soma das áreas da cavidade ventricular, sendo a fração de ejeção (FE) calculada de acordo. Todas as análises de RMC foram realizadas com o programa Siemens Argus

(Siemens AG, Munique, Alemanha). Nas imagens de eixo curto de RTM, a extensão transmural segmentar do RTM, como porcentagem de massa VE, foi medida usando-se o método semiquantitativo descrito por Azevedo Filho et al.,<sup>20</sup> com escore avaliado por dois observadores como a porcentagem da área visual do segmento realçado. O método semiquantitativo consistiu em avaliação visual de todos os cortes de eixo curto, condensando os dados em 8 representantes do ventrículo esquerdo de eixo longo divididos em 48 segmentos como se segue: cortes 1 e 2 (representando todos os cortes apicais) com 4 segmentos cada; cortes 3 a 6 (cortes médios) com 6 segmentos cada; e cortes 7 e 8 (cortes basais) com 8 segmentos cada. Todos os segmentos receberam um escore de acordo com a porcentagem de envolvimento obtida no RTM (0, 1, 2 ou 3). Escore 0 correspondeu a ausência de RTM, escore 1 correspondeu a 1%-25% do RTM, escore 2 correspondeu a 26%-75% do RTM, e escore 3 correspondeu a mais de 75% do RTM da área do segmento envolvido. Além disso, identificamos diferentes padrões de RTM, como apical isolado, multifocal e difuso.

### Análises estatísticas

Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas com o teste *t* de Student não pareado e análise de variância de uma via com teste de Bonferroni para comparações múltiplas. O teste exato de Fisher foi usado para comparar proporções. O teste não paramétrico para variáveis discretas e variáveis contínuas não normais foi o de Kruskal-Wallis. Determinou-se a normalidade pelo teste de Shapiro-Francia W. Usou-se regressão linear simples entre massa de FM e FEVE, entre FM e escore de Rassi, e entre FEVE e escore de Rassi. Devido à natureza exploratória do estudo, cálculos formais do tamanho da amostra não foram realizados. Com base em estudos prévios do nosso grupo, que investigaram FM em pacientes com características similares, optamos por incluir mais de 30 pacientes. Usou-se Stata 8.0 (Stata Corp., College Station, Texas), sendo  $p < 0,05$  (bicaudal) considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

O grupo CC teve mais pacientes do sexo masculino e mais idosos do que o grupo IND (Tabela 1). No grupo CC, os pacientes eram sintomáticos, pelo menos classe funcional NYHA II, e seus exames de RMC mostravam disfunção VE global moderada a grave. No grupo IND, houve função VE normal ou leve disfunção VE. A maioria das variáveis de imagem diferiu substancialmente entre os dois grupos, mesmo quando 9 pacientes com TVNS foram excluídos da análise. Apenas a FEVD não variou significativamente entre os grupos. Detectou-se FM por avaliação qualitativa com RMC em 29 pacientes (72%). Maior proporção de pacientes do grupo CC (89%) em comparação ao grupo IND (27%) evidenciou FM no RTM ( $p < 0,001$ ). Detectou-se FM no exame de RMC em todos os 9 pacientes com TVNS. Houve diferença quanto a padrão, localização e gravidade da FM (Figura 1).

A presença de FM apresentou relação direta com a gravidade clínica da doença ao se comparar os dois grupos (Tabela 2). Houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à classe funcional NYHA: NYHA II/III (100%) no grupo CC vs. NYHA I (39%) no grupo IND ( $p = 0,001$ , teste exato de Fisher). Houve ainda mais homens com FM (96%) do que mulheres (47%) ( $p = 0,001$ ) (Tabela 3). Mais importante, descobrimos que, na avaliação quantitativa, a FM, descrita como uma porcentagem de massa VE, foi estatisticamente maior no grupo CC ( $25,3 \pm 1,4\%$ ) em comparação ao grupo IND ( $0,63 \pm 1,4\%$ ) (Tabela 4 e Figura 2). Além disso, a porcentagem de FM foi substancialmente maior no grupo CC nos pacientes com arritmia ( $30,6 \pm 18,6\%$ ) em comparação àqueles sem significativa arritmia ventricular ( $22,7 \pm 19,7\%$ ).

As estimativas quantitativas de FM correlacionaram-se significativamente com função VE e classe funcional NYHA (Figuras 3A e 3C). A FM mostrou correlação inversa com a função miocárdica: pacientes com maior porcentagem de massa fibrótica apresentaram menor FEVE (Figura 3A,  $r = -0,85$  e  $p < 0,001$ ). Além disso, pacientes com massa fibrótica maior do que 10% da massa ventricular mostraram comprometimento significativamente maior

**Tabela 1 – Características dos pacientes**

Características	Grupo		Todos (n = 39)	Valor de p
	IND (n = 11)	CC (n = 28)		
Sexo masculino	2 (18,2)	18 (64,3)	20 (51,3)	0,014*
Idade (anos)	48,3 ± 12,2	57,4 ± 12,5	54,8 ± 12,9	0,045†
Média da classe funcional NYHA	1 ± 0	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,9	< 0,001‡
Classe funcional NYHA > 1	0 (0)	21 (75,0)	28 (71,8)	< 0,001*
FEVE (%)	57,9 ± 4,7	33,7 ± 16,5	40,5 ± 17,9	< 0,001 ‡
VDF (ml/m <sup>2</sup> )	64,5 ± 11,8	121,2 ± 62,2	105,2 ± 58,7	0,002 ‡
VSF (ml/m <sup>2</sup> )	26,7 ± 6,5	82,8 ± 55,5	67,0 ± 53,4	< 0,001 ‡
Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	46,7 ± 21,7	79,5 ± 34,6	70,2 ± 34,6	0,006 ‡
FEVD (%)	41,5 ± 13,8	35,2 ± 12,5	37,0 ± 13,0	NS

Dados expressos como média ± DP ou números (%). \* Teste exato de Fisher; † Teste *t* de Student; ‡ Teste de Kruskal-Wallis. IND: indeterminada; CC: cardiopatia chagásica; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; FEVD: fração de ejeção ventricular direita; NS: não significativo.

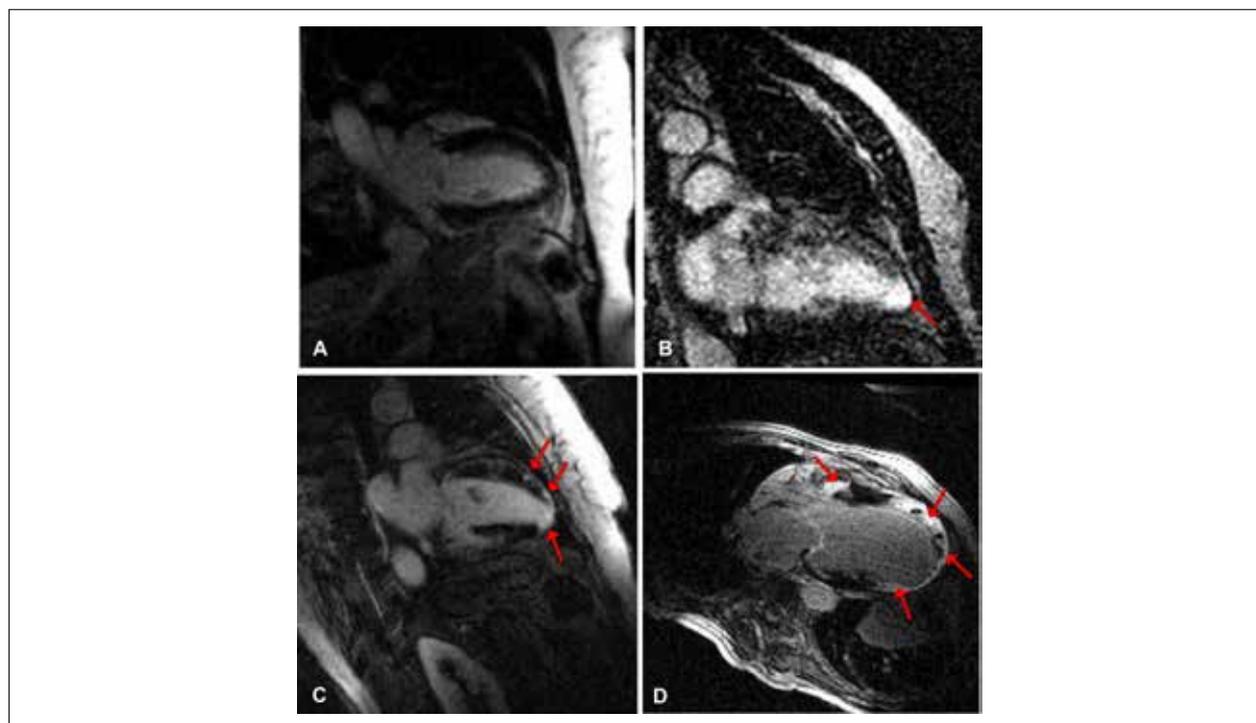


Figura 1 – Localização e gravidade da fibrose miocárdica (FM) na doença de Chagas. A) sem fibrose; B) FM apical isolada; C) FM multifocal; e D) FM difusa.

Tabela 2 – Fibrose miocárdica detectada por ressonância magnética e sua relação nos grupos IND e CC

	Grupos		Todos (n = 39)	Valor de p
	IND (n = 11)	CC (n = 28)		
FM não detectada	8 (72,7)	3 (10,7)	11 (28,2)	< 0,001*
FM detectada	3 (27,3)	26 (89,3)	29 (71,8)	

Dados expressos como números (%). \* Teste exato de Fisher. FM: fibrose miocárdica; IND: indeterminada; CC: cardiopatia chagásica.

da FEVE quando comparados àqueles com menor massa fibrótica ( $26,6 \pm 12,3\%$  vs.  $55,3 \pm 8,3\%$ , respectivamente,  $p < 0,001$ ).

A FEVE avaliada com base na RMC apresentou correlação inversa com o escore de Rassi ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,001$ ) (Figura 3B). A FM também mostrou uma forte correlação positiva com o escore de Rassi ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ; Figura 3D). Essa correlação foi reforçada por análise de subgrupo mostrando progressão da FM nos grupos de baixo para alto risco conforme o escore de Rassi. As porcentagens de FM detectadas no RTM nos grupos de risco baixo, intermediário e alto segundo o escore de Rassi foram  $5,0 \pm 7,7\%$ ,  $19,8 \pm 17,3\%$  e  $38,1 \pm 17,7\%$ , respectivamente ( $p < 0,001$ , Figura 3D). A localização da FM também se correlacionou significativamente com o escore de Rassi (Tabela 5). Diferentes padrões de FM, incluindo ausência de fibrose, FM apical isolada, multifocal ou difusa, são ilustrados na Figura 1.

## Discussão

Este estudo estabelece a relação entre a gravidade clínica dos achados e o escore prognóstico clínico de Rassi com

FM identificada por RMC na DC. A FM foi detectada em 25 dos 28 pacientes (89%) com miocardiopatia clínica (grupo CC), refletindo seu papel na gravidade da DC. A FM foi mais comum no sexo masculino, podendo constituir a base da maior mortalidade relatada em homens,<sup>10</sup> e correlacionou-se fortemente com a classe funcional NYHA e a função VE. Identificou-se FM máxima em um subgrupo de pacientes com TVNS ( $30,0 \pm 18,6\%$ ). Tal achado pode reforçar a hipótese de que a FM na DC relaciona-se a arritmias e morte súbita, o que já foi sugerido em estudo relacionando FM e avaliação eletrofisiológica.<sup>18</sup> Por outro lado, os pacientes sem miocardiopatia clínica (grupo IND) apresentaram FM significativamente menos extensa ( $0,63 \pm 1,4\%$ ), confirmando dois estudos anteriores com RM<sup>15,16</sup> e um estudo patológico,<sup>21</sup> que haviam mostrado apenas inflamação e fibrose menores e focais na forma indeterminada da DC. A porcentagem de FM verificada na RMC com RTM foi progressiva e fortemente associada com a gravidade clínica ou o escore de Rassi ( $r = 0,76$ ).

Neste estudo, todos os pacientes sem miocardiopatia aparente (grupo IND) tinham função VD normal no ecocardiograma. A RMC é considerada mais sensível e

**Tabela 3 – Detecção de fibrose miocárdica (FM) em relação às características dos pacientes, dados clínicos e avaliação morfológica e funcional por ressonância magnética**

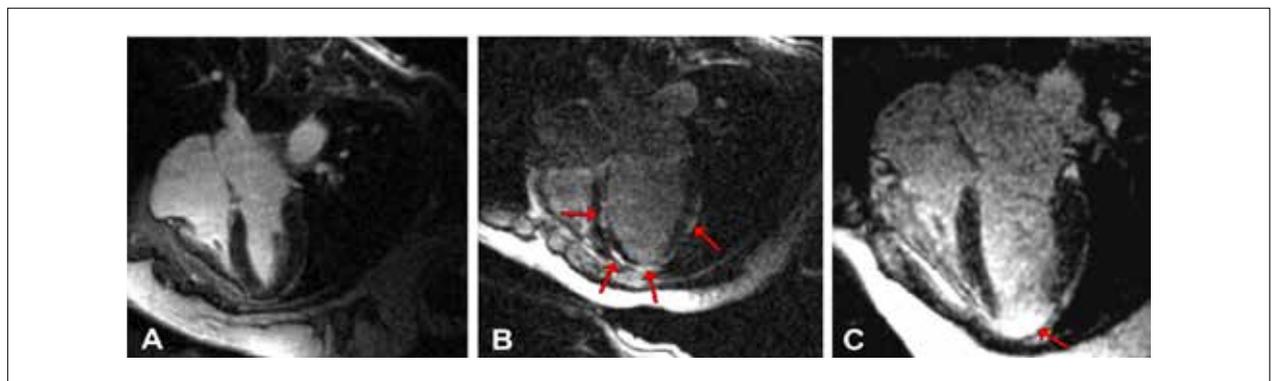
Características	Grupo		Todos (n = 39)	Valor de p
	Sem FM (n = 11)	Com FM (n = 28)		
Sexo masculino	1 (9,1)	19 (67,9)	20 (51,3)	0,001*
Idade (anos)	56,1 ± 11,8	54,4 ± 13,5	54,8 ± 12,9	NS†
FEVE (%)	60,2 ± 4,9	32,8 ± 14,9	40,5 ± 17,9	< 0,001‡
VDF (ml/m <sup>2</sup> )	61,6 ± 13,1	122,3 ± 61,0	105,2 ± 58,7	< 0,001‡
VSF (ml/m <sup>2</sup> )	23,8 ± 6,0	83,9 ± 54,3	67,0 ± 53,4	< 0,001‡
FEVD (%)	40,3 ± 13,5	35,8 ± 12,8	37,0 ± 13,0	NS‡
Classe funcional NYHA > 1	0 (0)	21 (75)	21 (53,8)	< 0,001*
Classe funcional NYHA = 1	11 (100)	7 (25)	18 (46,1)	< 0,001*

Dados expressos como média ± DP ou números (%). \* Teste exato de Fisher; † Teste t de Student; ‡ Teste de Kruskal-Wallis não pareado. VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FEVD: fração de ejeção ventricular direita; NYHA: New York Heart Association.

**Tabela 4 – Porcentagem de fibrose miocárdica nas formas clínicas da doença de Chagas**

	IND (n = 11)	CC		Todos	Valor de p
		TVNS não detectada (n = 19)	TVNS detectada (n = 9)		
Fibrose miocárdica (%)	0,63 ± 1,4	22,7 ± 19,7	30,6 ± 18,6	18,3 ± 19,8	< 0,001*

Dados expressos como média ± DP; \* ANOVA. TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; IND: indeterminada; CC: cardiopatia chagásica.

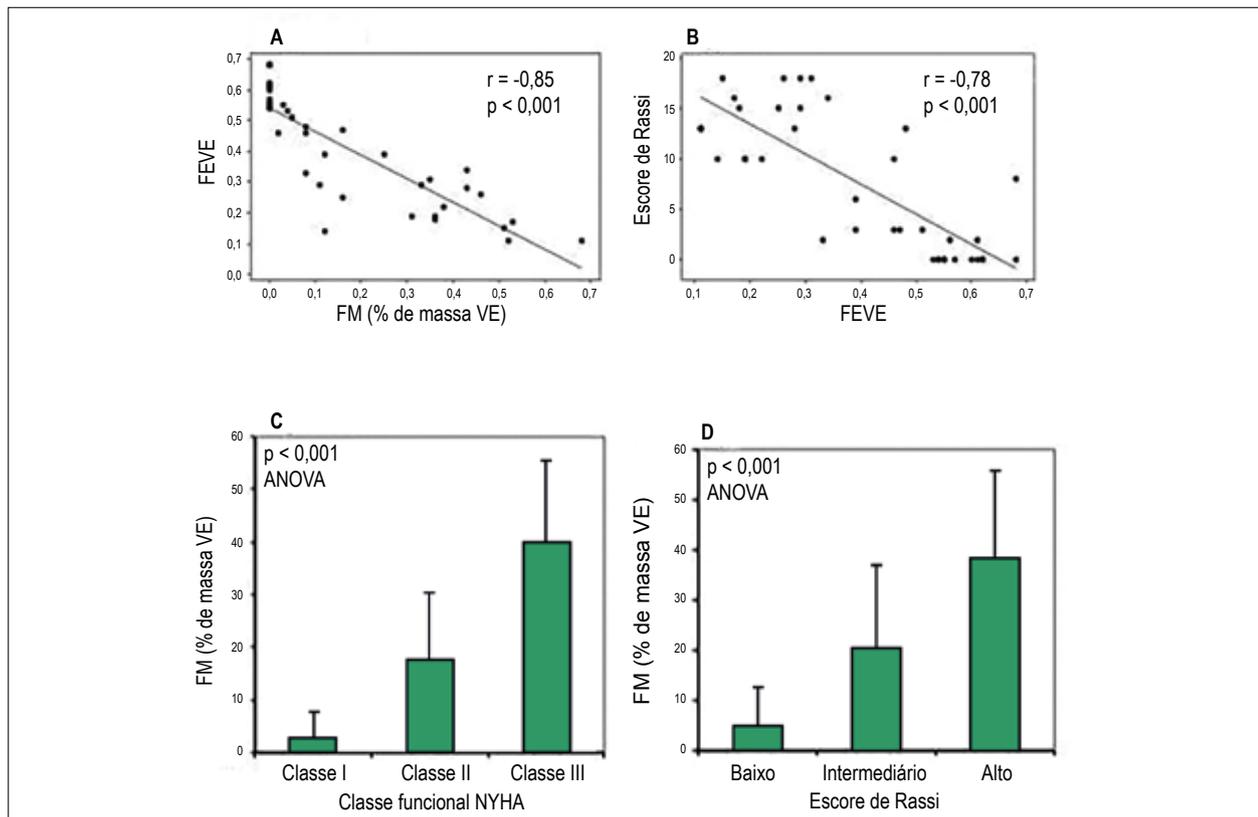


**Figura 2 – Padrões de fibrose miocárdica: A) Fibrose miocárdica não detectada (grupo IND); B) Fibrose miocárdica multifocal e subepicárdica (grupo CC); C) Fibrose miocárdica apical grave (paciente com taquicardia ventricular não sustentada).**

precisa do que a ecocardiografia para as medidas de FEVD. A RMC mostrou que alguns daqueles pacientes tinham disfunção VD (FEVD% = 41,5 ± 13,8), mas é importante assinalar que, com relação às medidas de RMC, em várias referências na literatura e na nossa rotina clínica, a variação normal para FEVD frequentemente se estende a 45%.<sup>22</sup> Logo, nossos achados devem representar valores normais baixos de FEVD ou leve disfunção VD. A razão para isso no grupo IND é desconhecida. Entretanto, comprometimento da função VD é mais comum na DC crônica do que em outras formas de insuficiência cardíaca. Não analisamos o RTM no

ventrículo direito devido à dificuldade de avaliação da fina parede VD. A FM do ventrículo direito e outros mecanismos, como disfunção autônoma podem estar envolvidos na disfunção VD na DC.

Do ponto de vista de investigação clínica, acreditamos que a RMC possa avaliar mais detalhadamente pacientes com leve disfunção miocárdica global ou segmentar que não pode ser detectada na investigação ecocardiográfica de rotina, em especial no que se refere à função VD. Isso pode auxiliar futuras pesquisas em insuficiência cardíaca na DC. Além disso, pacientes com arritmias ventriculares e fibrose detectada



**Figura 3** – A) Correlação inversa da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e fibrose miocárdica (FM); B) Correlação entre escore de Rassi e FEVE; C) Aumento da FM média conforme aumenta a classe funcional New York Heart Association (NYHA) ( $p < 0,001$  por análise de variância); D) Massa fibrótica ventricular esquerda (VE) e escores de Rassi.

**Tabela 5** – Escore de Rassi médio e localização da fibrose miocárdica (FM)

	Sem FM detectada (n = 12)	FM apical (n = 10)	FM multifocal (n = 5)	FM difusa (n = 12)	Todos (n = 39)	Valor de p
Escore de Rassi médio	1 ± 2,3	6,2 ± 6,1	8,6 ± 6,4	14,1 ± 3,1	7,3 ± 6,7	< 0,001*

Dados expressos como média ± DP; \* Teste de Kruskal-Wallis.

por RTM na RMC, à semelhança de outras miocardiopatias, poderiam ser avaliados como possíveis candidatos à terapia antiarrítmica. Acreditamos ainda que técnicas de RM em desenvolvimento, como mapa T1, possam ser úteis para a detecção de fibrose intersticial, assim como para a investigação de fármacos que evitem a progressão de disfunção cardíaca, inflamação miocárdica e fibrose.

Ainda que esta investigação clínica não seja um estudo longitudinal e seu tamanho amostral seja relativamente pequeno, acha-se no âmbito da maioria dos estudos com RMC na DC. Este estudo enfrentou um desafio especial, pois investigou pacientes de baixo nível socioeconômico, a maior parte vivendo em áreas rurais e com dificuldade de acesso ao nosso aparelho de RM. No entanto, estudos de RM com tamanhos amostrais ainda menores podem alcançar significado estatístico devido à mais baixa variabilidade das medidas de RM. Portanto, este estudo encontrou uma

correlação forte e significativa ( $r = 0,8$ ) entre o escore de Rassi e a massa de FM a despeito do seu relativamente pequeno tamanho amostral.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo envolvendo a quantificação de FM através de RMC e dados prognósticos, neste caso obtidos pela avaliação do escore de Rassi (que utiliza vários marcadores validados de pior prognóstico, como sexo masculino, baixa voltagem no eletrocardiograma, aumento da silhueta cardíaca na radiografia de tórax, disfunção cardíaca ao ecocardiograma e presença de TVNS no monitoramento com Holter). Como demonstrado por Rochitte et al.<sup>15</sup> em pacientes chagásicos do sudeste do Brasil, nossos dados confirmaram a forte correlação entre FM e disfunção. Entretanto, no estudo de Rochitte et al., dados de prognóstico, como os do escore de Rassi usado neste estudo, não foram disponibilizados. Este estudo apresenta dados originais demonstrando uma forte correlação entre

quantificação de massa de FM por RMC e o escore de Rassi, um indicador de prognóstico validado em diferentes populações com DC. Isso sugere que a RMC possa ser uma poderosa ferramenta na avaliação de pacientes chagásicos para identificar aqueles de maior risco para eventos cardiovasculares, auxiliando na estratificação prognóstica para candidatos à implantação de cardiodesfibrilador. Os resultados do nosso estudo sugerem a necessidade de estudos longitudinais maiores para investigar o valor prognóstico da RMC na DC.

## Conclusões

A FM detectada por RMC acha-se significativamente aumentada em pacientes chagásicos com miocardiopatia clínica. A quantificação da FM apresenta forte correlação com o escore de Rassi, um escore prognóstico validado para DC. A FM detectada por RMC merece ser investigada como fator prognóstico independente, e enfatizamos seu valor de ferramenta prognóstica para a estratificação de risco naquela doença.

## Referências

1. Chagas C. Nova tripanosomíase humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1:159-218.
2. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-66.
3. World Health Organization. (WHO). Global burden of disease estimates for 2000-2012. Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(6):33-43.
5. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
6. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Alvarez MG, et al. [Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(9):1037-44.
7. 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.
8. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90(6):3098-102.
9. Barretto AC, Arteaga E, Mady C, Ianni BM, Bellotti G, Pileggi F. [Male sex. Prognostic factor in Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60(4):225-7.
10. 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.
11. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
12. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J*. 1986;111(2):307-12.
13. Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach for mortality risk stratification in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1997;58(3):199-209.
14. Kalil R, Bocchi EA, Ferreira BM, de Lourdes Higuchi M, Lopes NH, Magalhaes AC, et al. [Magnetic resonance imaging in chronic Chagas cardiopathy:

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Uellendahl M, Rochitte CE; Obtenção de dados: Uellendahl M, Sobral D, Ribeiro C, Oliveira W, Martins S; Redação do manuscrito: Uellendahl M, Siqueira MEM, Narula J, Rochitte CE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Uellendahl M, Siqueira MEM, Calado EB, Kalil-Filho R, Ribeiro C, Oliveira W, Martins S, Narula J, Rochitte CE.

## 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 Marly Uellendahl pelo INCOR-FMUSP.

correlation with endomyocardial biopsy findings]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65:413-6.

15. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Realce tardio miocárdico by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1553-8.
16. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:97.
17. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1561-7.
18. 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.
19. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23.
20. Azevedo Filho CF, Hadlich M, Petriz JL, Mendonca LA, Moll Filho JN, Rochitte CE. Quantification of left ventricular infarcted mass on cardiac magnetic resonance imaging: comparison between planimetry and the semiquantitative visual scoring method. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):118-24; 111-7.
21. Mady C, Pereira-Barretto AC, Ianni BM, Lopes EA, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. *Angiology*. 1984;35(12):755-9.
22. Kjaer A, Lebeck AM, Hesse B, Petersen CL. Right-sided cardiac function in healthy volunteers measured by first-pass radionuclide ventriculography and gated blood-pool SPECT: comparison with cine MRI. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(6):344-9.

## Teste Cardiopulmonar de Exercício: Fundamentos, Aplicabilidade e Interpretação

### Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation

Artur Haddad Herdy<sup>1,2,3</sup>, Luiz Eduardo Fonteles Ritt<sup>4,5</sup>, Ricardo Stein<sup>6,7,8</sup>, Claudio Gil Soares de Araújo<sup>9,10</sup>, Mauricio Milani<sup>11</sup>, Romeu Sérgio Meneghelo<sup>12,13</sup>, Almir Sérgio Ferraz<sup>12</sup>, Carlos Alberto Cordeiro Hossri<sup>14</sup>, Antonio Eduardo Monteiro de Almeida<sup>15,16</sup>, Miguel Morita Fernandes-Silva<sup>17</sup>, Salvador Manoel Serra<sup>18</sup>

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina<sup>1</sup>, São José, SC; Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)<sup>2</sup>, Florianópolis, SC; Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)<sup>3</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Hospital Cardíaco Pulmonar da Bahia<sup>4</sup>, Salvador, BA; Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia<sup>5</sup>, Salvador, BA; Serviço de Cardiologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>6</sup>, Porto Alegre, RS; Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício do Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>7</sup>, Porto Alegre, RS; Vitta Centro de Bem Estar Físico<sup>8</sup>, Porto Alegre, RS; Instituto do Coração Edson Saad Universidade Federal do Rio de Janeiro<sup>9</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Clínica de Medicina do Exercício, CLINIMEX<sup>10</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Clínica Fitcordis Medicina do Exercício<sup>11</sup>, Brasília, DF; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia<sup>12</sup>, São Paulo, SP; Hospital Israelita Albert Einstein<sup>13</sup>, São Paulo, SP; Hospital do Coração (HCOR)<sup>14</sup>, São Paulo, SP; Hospital Universitário Lauro Wanderley e Departamento de Educação Física (UFPB)<sup>15</sup>, João Pessoa, PB; Cardio Lógica Métodos Diagnósticos<sup>16</sup>, João Pessoa, PB; Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School<sup>17</sup>, Boston, MA – USA; Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC)<sup>18</sup>, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Resumo

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) vem ganhando importância crescente como método de avaliação funcional tanto no Brasil quanto no Mundo. Nas suas aplicações mais frequentes, o teste consiste em submeter o indivíduo a um exercício de intensidade gradativamente crescente até a exaustão ou o surgimento de sintomas e/ou sinais limitantes. Neste exame se mensura a ventilação (VE), o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), a produção de gás carbônico ( $VCO_2$ ) e as demais variáveis de um teste de exercício convencional. Adicionalmente, podem ser verificadas, em situações específicas, a oximetria de pulso e as alças fluxo-volume antes, durante e após o esforço. A análise integrada dos dados permite a completa avaliação dos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e metabólico no esforço, sendo considerado padrão-ouro na avaliação funcional cardiorrespiratória.<sup>1-6</sup>

O TCPE permite definir mecanismos relacionados à baixa capacidade funcional, os quais podem ser causadores de sintomas como a dispneia, correlacionando-os com alterações dos sistemas cardiovascular, pulmonar e musculoesquelético. Também pode ser de grande aplicabilidade na avaliação prognóstica em cardiopatas, pneumopatas e em pré-operatório, além de auxiliar na prescrição mais criteriosa do exercício em sujeitos normais, em atletas, em cardiopatas e em pneumopatas.

Assim como ocorre com o uso clínico, a pesquisa nesse campo também cresce e várias contribuições científicas de

pesquisadores nacionais são publicadas em periódicos de alto fator de impacto.

Sendo assim, o objetivo deste documento é fornecer uma revisão ampla da aplicabilidade do TCPE nas diferentes situações clínicas, bem como servir como guia prático na interpretação desse teste propedêutico.

### Principais variáveis e seus significados

**Consumo de oxigênio ( $VO_2$ ):** constitui o volume de  $O_2$  extraído do ar inspirado pela ventilação pulmonar em um dado período de tempo. Em geral, é expresso ml/min ou L/min (STPD). Na prática, o  $VO_2$  máximo ( $VO_{2max}$ ) pode ser definido como o maior valor atingido, apesar do aumento progressivo da carga aplicada, com o desenvolvimento de um platô na curva do  $VO_2$  em teste de exercício incremental. Na ausência da identificação de um platô, o maior valor obtido no final de um exercício exaustivo é caracterizado como  $VO_2$  de pico que, na prática, é utilizado como o máximo  $VO_2$  medido. Devem-se medir os valores médios nos intervalos de 10 a 60 segundos, dependendo do protocolo (médias de curtos intervalos para protocolos com curtos estágios e médias de intervalos maiores para protocolos com longos estágios). A resposta é influenciada por mecanismo central (cardiovascular e/ou pulmonar) e função periférica (músculo esquelético).<sup>1-6</sup> Os valores de normalidade dependem de diversos fatores, tais como: idade, sexo, peso, altura, nível de atividade física, variabilidade genética e etnia. Diferentes equações para prever os valores normais do  $VO_2max$  ou de pico foram determinadas a partir de populações distintas. Muito embora a equação proposta por Wasserman e Whipp<sup>6</sup> seja a mais frequentemente utilizada, uma equação nacional<sup>7</sup> parece ser mais apropriada para brasileiros.

O  $VO_2$  pico (termo que será utilizado como sinônimo de  $VO_{2max}$  ao longo deste texto) é considerado anormal quando abaixo de 85% do percentual do predito.<sup>6</sup> Ele tem sido utilizado como marcador universal<sup>1-3,5</sup> capaz de refletir amplamente a severidade da doença em pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC), hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica (MCH), doença

### Palavras-chave

Teste de Esforço; Exercício, Avaliação; Medidas de Volume Pulmonar; Consumo de Oxigênio.

#### Correspondência: Artur Haddad Herdy •

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina – Rua Newton Ramos 91 – 601-A. CEP 88015-395, Centro, Florianópolis, SC – Brasil.

E-mail: aherdy@cardiol.br, arherdy@cardiosport.com.br

Artigo recebido em 10/01/16; revisado em 15/02/16; aceito em 19/02/16.

DOI: 10.5935/abc.20160171

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença pulmonar restritiva, bem como o grau de condicionamento físico.<sup>1-5,8</sup> O  $\text{VO}_2$  medido no limiar ventilatório 1 ou limiar anaeróbico (LA) é determinado pelo momento em que passa a haver um aumento não linear da ventilação pulmonar (VE) em relação ao  $\text{VO}_2$ . Do ponto de vista fisiológico, o LA representa o limite superior de cargas de trabalho durante determinado exercício, que podem ser sustentadas ao longo de um período prolongado, sem elevação progressiva do lactato sanguíneo e consequente hiperventilação pulmonar.<sup>6</sup> Os valores relativos ao  $\text{VO}_2$  pico e ao LA são influenciados pela predisposição genética, presença de doenças, forma de exercício e tipo de treinamento aeróbico realizado. Os valores médios normais de LA esperados para adultos estão em torno de 40 a 65% do  $\text{VO}_2$  pico.<sup>6</sup> Os valores do LA são considerados de grande valor para prescrição do exercício de forma individualizada, assim como para o diagnóstico de anemia, descondição físico, miopatias e cardiopatias, quando observados valores abaixo do predito.<sup>2-6</sup>

**Ventilação pulmonar (VE):** É o resultado, expresso em litros por minuto, do volume de ar que se move para dentro e para fora dos pulmões. É determinado pelo produto da frequência respiratória e o volume de ar expirado a cada ciclo (volume de ar corrente). Em repouso, são ventilados 7 a 9 ml/min, mas em atletas tal valor pode chegar a 200 ml/min no esforço máximo.<sup>6</sup> A ventilação tem um incremento contínuo durante o esforço progressivo no TCPE e sofre aumentos adicionais influenciados pelo metabolismo anaeróbico resultante do acúmulo de ácido láctico bem definido no primeiro e segundo limiares. A ventilação periódica (ou oscilatória) é definida como padrão oscilatório em repouso que persiste em  $\geq 60\%$  do esforço com uma amplitude  $\geq 15\%$  comparada aos valores médios de repouso.<sup>9</sup> Reflete a severidade e pior prognóstico na IC.<sup>3-5</sup>

**Quociente respiratório ou Razão de trocas respiratórias (R):** Expressa a relação entre a produção de  $\text{VCO}_2$  e o  $\text{VO}_2$  ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ). Na atualidade, é o melhor indicador não invasivo de esforço máximo (ou quase máximo). Valores acima de 1,0 já podem refletir esforço intenso, mas aqueles  $\geq 1,10$  são buscados no TCPE e têm sido aceitos como parâmetro de exaustão ou quase exaustão.<sup>3,7</sup>

**Equivalentes ventilatórios de oxigênio ( $\text{VE}/\text{VO}_2$ ) e dióxido de carbono ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ):** são as razões entre a taxa ventilatória instantânea e a taxa de captação de  $\text{O}_2$  ( $\text{VE}/\text{VO}_2$ ) e liberação de  $\text{CO}_2$  ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ). Ambos declinam os seus valores a partir do repouso até níveis submáximos de exercício, com o  $\text{VE}/\text{VO}_2$  atingindo valores mínimos antes do LA, quando ocorre sua subida progressiva, ocasionada pelo aumento da ventilação para eliminar a produção extra de  $\text{CO}_2$ . Tal ação resulta no tamponamento do lactato pelo bicarbonato sanguíneo.<sup>6</sup> Posteriormente, observamos uma elevação do  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  (ponto de compensação respiratória – PCR ou Limiar Ventilatório 2) resultante do aumento ventilatório (alcalose respiratória compensatória) em resposta à redução do PH sanguíneo pelo acúmulo progressivo do ácido láctico em nível muscular.<sup>6</sup> O  $\text{VE}/\text{VO}_2$  reflete a necessidade ventilatória para um dado nível de consumo de  $\text{O}_2$ , portanto, apresenta-se como índice da eficiência ventilatória. Pacientes com relação inadequada entre a ventilação e a perfusão pulmonar (aumento do espaço

morto fisiológico) ventilam ineficientemente e têm altos valores para o  $\text{VE}/\text{VO}_2$  (e.g. doença pulmonar e IC).<sup>6</sup> Valores de pico acima de 50 têm sido úteis no diagnóstico de pacientes com suspeita de miopatia mitocondrial.<sup>10</sup> Já o  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  representa a necessidade ventilatória de eliminar uma determinada quantidade de  $\text{CO}_2$  produzido pelos tecidos em atividade, sendo influenciado pela pressão parcial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ). Outra variável chamada  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope (inclinação) é a relação entre a VE, plotada no eixo Y e a  $\text{VCO}_2$  no eixo X, ambas mensuradas em L/min. O  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope pode ser determinado em testes submáximos.<sup>11</sup> Está relacionado à presença de alterações na relação ventilação-perfusão ou hiperventilação. Reflete amplamente a gravidade e o prognóstico em pacientes portadores de IC, hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica, DPOC e doença pulmonar restritiva.<sup>1,3-5,8,11,12</sup>

**Pressão expirada de  $\text{CO}_2$  (PET  $\text{CO}_2$ ):** reflete a ventilação – perfusão dentro do sistema pulmonar e, indiretamente, a função cardíaca.<sup>6</sup> Seu valor varia de 36 mmHg a 42 mmHg, com elevações de 3 a 8 mmHg durante exercício de intensidade média a moderada, atingindo o ponto máximo com queda subsequente, decorrente do aumento da VE, caracterizando o PCR.<sup>1</sup> Valores anormais podem representar a gravidade da doença em pacientes portadores de IC, MCH, hipertensão pulmonar, DPOC e doença pulmonar restritiva.<sup>3-6,8,12</sup>

**Pulso de oxigênio ( $\text{PuO}_2$ ):** É a relação entre o  $\text{VO}_2$  (ml/min) e FC (bat/min). O seu significado é mais bem compreendido quando se observa a equação de Fick:  $\text{VO}_2 = \text{FC} \times \text{volume sistólico (VS)} \times \text{diferença arteriovenosa de oxigênio (Dif A-V } \text{O}_2)$ . Considerando que a Dif A-V  $\text{O}_2$  em muitas situações clínicas não se modifica expressivamente no exercício incremental, o  $\text{PuO}_2$  representa o VS e, de certa forma, o desempenho ventricular esquerdo. Portanto,  $\text{VO}_2 \cong \text{FC} \times \text{VS}$  ou  $\text{VO}_2/\text{FC} \cong \text{VS}$ . Em algumas circunstâncias, a análise da morfologia da sua curva auxilia no diagnóstico de disfunção ventricular e isquemia miocárdica esforço-induzida importante.<sup>1,3-6</sup>

**Reserva ventilatória ( $\text{VE}/\text{VVM}$ ):** representa a relação entre a ventilação máxima de exercício (VE) e a ventilação voluntária máxima (VVM) em repouso, ambas variáveis em ml/min. Equações de predição da VVM podem ser utilizadas (eg. Volume Expiratório Forçado em um segundo –  $\text{VEF}_1 \times 40$ ), embora possa ser diretamente medida na espirometria pré-teste. O valor de normalidade é acima de 0,20. Todavia, tanto em atletas quanto quando se realizam exercícios extenuantes, uma maior fração da reserva ventilatória pode ser utilizada de maneira fisiológica. É útil no diagnóstico diferencial de dispneia relacionado ao mecanismo pulmonar.<sup>6</sup>

**Relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ :** relação entre o  $\text{VO}_2$  (eixo y em mL/min) e a carga de trabalho (eixo x em Watts), mensurada somente durante exercício em cicloergômetro com protocolo de rampa, cujo valor é incrementado de forma linear progressiva até o esforço máximo. Tem utilidade diagnóstica em pacientes com suspeita de isquemia miocárdica com disfunção ventricular esquerda aos esforços. O valor normal para adulto é de 9 mL/min/W (sendo o limite inferior aceito de 8,6 mL/min/W).

**Outras variáveis:** o valor mínimo do  $\text{VE}/\text{VO}_2$  é denominado Ponto Ótimo Cardiorrespiratório (POC).<sup>13</sup>

Essa é uma variável submáxima que reflete a melhor integração entre os sistemas respiratório e cardiovascular. Embora seja de fácil determinação, ainda são necessários mais estudos para determinar sua aplicabilidade clínica e seu significado prognóstico. A inclinação da eficiência da captação do oxigênio - oxygen uptake efficiency slope (OUES) foi amplamente estudada e é medida pela relação entre o  $\dot{V}O_2$  e o logaritmo na base 10 da VE. O OUES fornece informação sobre a gravidade da IC.<sup>14</sup> Assim como o  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope não requer que o teste seja máximo para sua obtenção. Já o  $T_{1/2} \dot{V}O_2$  é o tempo necessário para queda de 50% do  $\dot{V}O_2$  medido no pico do esforço (a partir do início da recuperação) até o terceiro minuto na recuperação. Ele diminui com o treinamento físico e seu aumento está associado negativamente ao prognóstico de pacientes com IC.<sup>15</sup> A Potência Circulatória por sua vez, é produto da pressão arterial sistólica (PAS) pico pelo  $\dot{V}O_2$  pico e a Potência Ventilatória é PAS pico dividida pelo  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope. Ambas têm valor prognóstico na IC.<sup>16</sup> Por fim, a associação do TCPE com medida do débito cardíaco e VS, através da análise hemodinâmica não invasiva (impedanciocardiografia -ICG), poderá contribuir com variáveis como  $\Delta Q/\Delta \dot{V}O_2$  slope na avaliação da DAC, IC e de algumas miopatias.<sup>10</sup>

### Avaliação funcional e prescrição de exercícios aeróbicos baseadas no TCPE

O TCPE é considerado o melhor método para avaliar o desempenho aeróbico e, principalmente, subsidiar a prescrição de exercícios aeróbicos.<sup>17,18</sup> Consideradas indicações classe IIa - prescrição otimizada de exercício em indivíduos normais, cardiopatas e pneumopatas que vão iniciar programa de exercícios regulares e classe IIa - em atletas<sup>1</sup> - tais indicações, com esses propósitos, são ainda pouco exploradas pelo cardiologista clínico.

Por meio da análise conjunta dos gases expirados, do trabalho e/ou esforço realizado e do comportamento de variáveis hemodinâmicas, com destaque para a frequência cardíaca (FC), pode-se obter uma avaliação funcional mais completa. Dessa forma, é possível se delinear um programa de exercícios aeróbicos mais preciso e individualizado. Em indivíduos aparentemente saudáveis que se engajam em esportes aeróbicos de moderada a alta intensidade, a avaliação pelo teste traz ganhos na qualidade da prescrição e no desempenho esportivo.<sup>18</sup> Em cardiopatas e atletas de alto desempenho, esses benefícios já são amplamente estabelecidos. Erros de prescrição, em tais indivíduos, tanto para menos quanto para mais, podem impactar negativamente nos resultados esperados de um programa de treinamento.

Sucintamente, para a prescrição de exercícios aeróbicos, as informações mais relevantes obtidas no TCPE são a FC e a intensidade do esforço na qual ocorrem os limiares ventilatórios, em especial, o LA ou primeiro limiar.<sup>19</sup> A intensidade de esforço no qual ocorre esse limiar caracteriza o mais alto nível submáximo tolerado, por um dado indivíduo, por longos períodos de tempo. Como essa intensidade de esforço varia até mesmo entre dois indivíduos com idêntica capacidade funcional máxima (e até mesmo com valores

similares de  $\dot{V}O_2$  máximo medido), a sua determinação precisa, pelo TCPE, sofisticada e aprimora a qualidade da prescrição do exercício aeróbico. Em termos práticos, utilizam-se os valores de FC em diferentes momentos do TCPE máximo para estabelecer as bases de uma prescrição mais objetiva. Mais comumente, são considerados os valores de FC em repouso com o indivíduo deitado (FC Rep), a FC máxima (FC max) e a FC do LA, além da FC no PCR e aquela observada no ponto em que  $R = 1$ . Tradicionalmente, são prescritos exercícios guiados pela intensidade relativa às FC, mas podem-se utilizar também as cargas referentes aos limiares e ao esforço máximo.<sup>1,20</sup> Quando o objetivo é treinar até uma intensidade subjetiva moderada que se possa sustentar por longos períodos, limitamos ao LA. Entre o LA e o PCR temos um esforço mais intenso, mas, em geral, ainda tolerado por períodos prolongados, com amplas variações individuais. Por fim, temos o exercício realizado acima do PCR, o qual é muito intenso e bem mais difícil de sustentar, que pode ser intervalado (alternado por períodos de repouso ou de algum tipo de exercício de intensidade leve à moderada).<sup>20</sup>

Existem inúmeros protocolos que podem ser utilizados tanto em indivíduos saudáveis quanto em portadores das mais diversas patologias.<sup>21</sup> Nesse cenário, são frequentes as prescrições delineadas para um exercício aeróbico em ritmo constante (caminhada ou corrida) ou exercício aeróbico intervalado, podendo incluir, ou não, uma participação anaeróbica mais importante, na qual há alternância de ritmos ou intensidades de esforço (e.g. alternar andar e correr, caminhadas ou pedaladas em subidas e descidas, jogos desportivos com bola e aulas de *spinning*, entre outros).

No entanto, a qualidade dessa prescrição, baseada em FC derivada do TCPE, depende de alguns fatores. Em primeiro lugar, é muito conveniente que o TCPE tenha sido realizado em protocolo de rampa, com duração igual ou superior a oito minutos, utilizando-se o ergômetro mais similar ao exercício aeróbico realizado pelo indivíduo (cicloergômetro para ciclistas, esteira rolante para corredores). Protocolos mais longos tendem a permitir uma maior diferenciação e precisão na identificação da intensidade do esforço que corresponde aos limiares. Por outro lado, é importante reconhecer que os dados colhidos durante um TCPE realizado em uma sala climatizada podem se mostrar diferentes daqueles obtidos em uma caminhada ou pedalada, ou ainda corrida de longa duração (mais de 45 minutos), ao ar livre e com condições climáticas mais adversas, nas quais o fenômeno do *cardiovascular drift*<sup>22</sup> faz com que a FC não atinja um platô e continue aumentando lentamente, apesar da manutenção da mesma intensidade de esforço. Mas naqueles pacientes em uso de dispositivos controladores de FC, ou que usam regularmente medicações de ação cronotrópica negativa, cuidados específicos devem ser tomados para que essa prescrição controlada pela FC, obtida no TCPE, possa permanecer válida. O caso mais óbvio é o dos pacientes que fazem uso de  $\beta$ -bloqueadores em dose diária única, os quais levam a FC de exercício variar de acordo com o intervalo entre a tomada do medicamento e a realização do exercício propriamente dito.<sup>23</sup> Para que esse efeito cronofarmacológico seja minimizado, o ideal,

para tais pacientes, é realizar o TCPE no horário mais típico de exercício regular. Em portadores de marcapasso, ressinchronizadores e fibrilação atrial, a mensuração da FC por frequencímetros fica dificultada. Nesses indivíduos, bem como em alguns atletas, nos quais a intensidade do treinamento é baseada na carga ou velocidade, podemos prescrever o exercício baseado nas velocidades ou cargas relativas aos limiares. Alguns estudos sugerem que a carga relativa ao  $R = 1$  tem a melhor correlação com máximo esforço em equilíbrio metabólico.<sup>24</sup>

Finalmente, outras variáveis potencialmente relevantes podem ser obtidas com a análise de gases expirados, inclusive algumas que não exigem esforço máximo, como a análise da eficiência mecânica e o ponto ótimo cardiorrespiratório,<sup>13</sup> o que amplia ainda mais o valor do TCPE na prescrição de exercícios primariamente aeróbicos.

### TCPE na insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) é uma síndrome sistêmica, na qual a redução da capacidade funcional é uma das principais características. O déficit cardiovascular tem influência direta em outros órgãos e sistemas como o pulmonar, renal e no músculo esquelético. O TCPE é considerado o “padrão ouro” para avaliação funcional de pacientes com ICC, propiciando informações diagnósticas e prognósticas derivadas da medida direta do  $VO_2$ ,  $VCO_2$  e VE. Adicionalmente, a relação entre as variáveis  $VE/VO_2$ ,  $VE/CO_2$ ,  $VCO_2/VO_2$  ou R, além dos pontos metabólicos LA e PCR são, todos eles, parâmetros úteis que servem para indicar com acurácia a capacidade aeróbica máxima, quantificar a restrição funcional, mensurar a resposta à terapia farmacológica e orientar a prescrição de treinamento físico.

As diretrizes nacionais da Sociedade Brasileira de Cardiologia para manejo de pacientes com ICC trazem o TCPE como indicação classe I na avaliação de pacientes candidatos a transplante cardíaco ou na avaliação dos mecanismos de dispneia. A utilização do TCPE é indicação classe IIa para prescrição de exercício, assim como para avaliar gravidade, prognóstico e as respostas a intervenções terapêuticas em ICC.<sup>25,26</sup>

A resposta ao TCPE do paciente com ICC se caracteriza por:  $VO_2$  reduzido, LA < 40% do  $VO_2$  máximo predito,  $PUO_2 < 85\%$  e em platô,  $VE/VCO_2$  aumentado, OUES reduzido, reserva ventilatória ampla e saturação de  $O_2$  geralmente normal.<sup>2</sup> O  $VO_2$  pico é a medida específica e direta da capacidade funcional. Diversos estudos demonstraram sua capacidade independente de prognóstico em ICC. De acordo com a diretriz nacional de transplante cardíaco, um  $VO_2$  pico abaixo de 10 mL/kg/min é indicação classe I para o procedimento, sendo indicação classe IIa quando o  $VO_2$  pico está abaixo de 12 mL/Kg/min (naqueles em uso de betabloqueador) ou abaixo de 14 mL/kg/min, principalmente naqueles com outros critérios de gravidade (exemplo:  $VE/VCO_2 slope > 35$ ).<sup>27</sup> Weber et al.<sup>28</sup> criaram uma classificação dos resultados do  $VO_2$  pico: classe A =  $VO_2 > 20$  mL/kg/min; classe B =  $VO_2$  entre 16-20 mL/kg/min; classe C =  $VO_2$  entre 10-15 mL/kg/min e classe D =  $VO_2 < 10$  mL/kg/min.

Vale ressaltar que, para se ter acurácia no valor prognóstico do  $VO_2$  pico, faz-se necessário que o exame cumpra os requisitos de uma prova máxima (proposto para IC:  $R > 1,05$ ).

Outras importantes variáveis medidas pelo TCPE que apresentam valor adicional e independente para prognóstico na ICC são:  $VE/VCO_2 slope$ , OUES,  $T_{1/2} VO_2$ , recuperação da FC no primeiro minuto pós-esforço, presença de ventilação periódica, comportamento do  $PeT CO_2$  e do  $PUO_2$ .

Chua et al.<sup>29</sup> avaliaram pacientes com ICC utilizando o TCPE e verificaram que pacientes com  $VE/VCO_2 slope > 34$  corriam maior risco de hospitalização por descompensação, assim como de óbito. Outros autores<sup>30-32</sup> também avaliaram o valor prognóstico do  $VE/VCO_2 slope$  na ICC demonstrando ser essa uma variável de ótimo valor independente, até maior que o próprio  $VO_2$  pico, sendo importante naqueles pacientes que atingem apenas esforços submáximos. Na população de ICC por doença de Chagas, Ritt et al.<sup>33</sup> verificaram que o melhor ponto de corte para pior prognóstico dessa variável foi acima do  $VE/VCO_2 slope > 32,5$  - portanto mais precoce que o dos estudos de outras etiologias. Arena et al.<sup>34</sup> publicaram as classes ventilatórias baseadas no valor do  $VE/VCO_2 slope$ : classe I  $VE/VCO_2 \leq 29,9$ ; classe II entre 30-35,9; classe III entre 36-44,9; classe IV  $\geq 45$ . Em 2 anos, a sobrevida livre de eventos (morte, transplante ou implante de assistência ventricular) para as classes I-IV foram, respectivamente, 97,2%; 85,2%; 72,3% e 44,2% ( $p < 0,0001$ ). Analisando uma população de pacientes avaliados por TCPE para transplante cardíaco, Ferreira et al.<sup>35</sup> encontraram o ponto de corte  $\geq 43$  para o  $VE/CO_2 slope$  como sendo o ideal para se determinar a indicação de transplante cardíaco. O uso do  $VE/VCO_2 slope$  como critério para seleção de candidatos a transplante foi capaz de reclassificar corretamente 18,3% mais pacientes que os critérios clássicos baseados no  $VO_2$  pico ( $p < 0,001$ ).<sup>35</sup>

O OUES também apresenta valor prognóstico independente. Inicialmente, Baba et al.<sup>36</sup> descreveram o comportamento dessa variável, a qual, subsequentemente, teve seu ponto de corte e valor prognóstico independente avaliado por outros autores. Um ponto de corte  $< 1,47$  L/min determina um grupo de maior gravidade em ICC.<sup>37,14</sup>

O  $T_{1/2} VO_2$  é identificado em pacientes com ICC. Groote et al.<sup>38</sup> verificaram as medidas dessa variável em pacientes com  $VO_2 \geq 15$ , entre 10,1-14,9 e  $\leq 10$  mL/kg/min. Os autores encontraram, respectivamente  $T_{1/2} VO_2$  de,  $108 \pm 44,6$ ;  $137 \pm 58,7$ ;  $176 \pm 75$  segundos.<sup>38</sup> Em pacientes sem cardiopatia o  $T_{1/2} VO_2$  é, geralmente,  $< 90$  segundos.<sup>39</sup>

A cinética de recuperação da FC (RFC) é um marcador prognóstico já bem estabelecido em pacientes com DAC<sup>40</sup> e está relacionada a alterações no balanço autonômico após o esforço. Na ICC também é um fator independente de mortalidade, mesmo em pacientes em uso de betabloqueador.<sup>41</sup> O ponto de corte estabelecido para essa população foi  $\leq 16$  batimentos/minuto em um protocolo de recuperação ativa (*Hazard Ratio* 4,6 IC 95%: 2,8-7,5;  $p < 0,001$ ). Sua utilidade clínica foi avaliada em pacientes na zona intermediária do  $VO_2$  pico para indicação de transplante ( $VO_2$  entre 10,1-13,9 mL/kg/min). Neles, a análise da RFC agregou valor ao  $VO_2$  pico e ao  $VE/VCO_2 slope$ . Aqueles com

RFC e  $VE/VCO_2$  slope alterados tiveram um prognóstico comparável àqueles com  $VO_2 < 10$  mL/kg/min.<sup>42</sup>

A presença de oscilações amplas da ventilação durante o esforço é relacionada à ocorrência de eventos cardiovasculares e óbitos em pacientes com ICC. Esse padrão, análogo ao padrão de Cheyne-Stoke, quando ocorre no esforço, recebe o nome esforço recebeu o nome de ventilação periódica. A ocorrência de ventilação periódica ao esforço (caracterizada por uma variação da amplitude  $> 5$  L/min por ao menos 3 ciclos) esteve relacionada a uma chance de até 3 vezes maior de mortalidade em pacientes com ICC (*Hazard Ratio* 2,97 IC 95% 1,34 - 6,54;  $p < 0,007$ ).<sup>9,43,44</sup> A presença de ventilação periódica agregou risco em pacientes com  $VO_2$  pico reduzido e  $VE/VCO_2$  slope elevado.<sup>45</sup>

A  $PET CO_2$  em repouso é outro índice que reflete a dinâmica de trocas pulmonares e difusão do  $CO_2$  em nível alveolar. Valores médios  $< 33$  mmHg após 2 minutos em repouso foram correlacionados de forma independente com pior prognóstico e maior mortalidade em ICC (*Hazard Ratio* 2,17 IC 95% 1,48-3,19;  $p < 0,001$ ).<sup>46</sup>

O  $PuO_2$  pode ser analisado quanto ao seu valor absoluto, assim como quanto ao seu comportamento no esforço. Um comportamento em platô está, por vezes, relacionado a um aumento insuficiente do VS ao esforço. Um  $PuO_2 < 85\%$  do predito correlaciona-se de forma independente com eventos cardiovasculares maiores na ICC. Em pacientes com  $VO_2$  pico  $< 14,3$  mL/kg/min e  $PuO_2 < 85\%$  do predito houve mortalidade mais elevada do que naqueles com somente um dos dois alterados (*Hazard Ratio* 4,76 versus 2,31, respectivamente). O  $PuO_2$  foi ainda capaz de reclassificar o risco de pacientes em zona intermediária de  $VO_2$  pico para transplante (10-14 mL/kg/min). Em pacientes nessa zona com  $PO_2 < 85\%$  houve mortalidade semelhante à daqueles com  $VO_2 < 10$  mL/kg/min.<sup>47</sup>

Pelo exposto, cada variável do TCPE se correlaciona com a interação da IC com outro órgão ou sistema. Assim, a análise combinada dessas variáveis tem a capacidade de gerar uma melhor estratificação de risco a esses pacientes. As variáveis do TCPE podem ser combinadas em escores de risco na ICC. Levy et al. demonstraram que a adição dos dados do  $VE/VCO_2$  slope ao escore de prognóstico de Seattle, por exemplo, foi capaz de melhorar a capacidade de discernir prognóstico de tal escore, tendo reclassificado 40% dos pacientes para uma categoria de risco mais apropriada ( $p = 0,002$ ).<sup>48</sup>

Para fins de determinar significância prognóstica do TCPE na ICC, Cahalin et al. realizaram uma metanálise dos estudos publicados até a época (2013) e calcularam as razões de chance ("OR") para cada variável prognóstica. As razões de chance para as principais variáveis prognósticas avaliadas ( $VO_2$  pico,  $VE/VCO_2$  slope, OUES e ventilação periódica) foram, respectivamente, 4,10 (IR 3,16-5,33); 5,40 (IR 4,17-6,99); 8,08 (IR 4,19-15,58); 5,48 (IR 3,82-7,86).<sup>49</sup>

Para aqueles que não lidam diariamente com o TCPE, a avaliação de cada variável pode se tornar algo pouco prático. Nesse sentido, Myers et al.<sup>50</sup> desenvolveram um escore que combina as informações das principais variáveis do exame em um número. São atribuídos pontos às variáveis  $VE/VCO_2$  slope ( $\geq 34$ ) - 7 pontos, RFC ( $\leq 6$  batimentos/minuto) -

5 pontos, OUES ( $\leq 1,4$ ) - 3 pontos,  $PET CO_2$  ( $< 33$  mmHg) - 3 pontos,  $VO_2$  pico ( $\leq 14$  mL/kg/min) - 2 pontos. O escore varia de 0 a 20, tendo como referência o grupo 0-5. Os demais se correlacionaram, de forma crescente, com risco de morte/transplante ou implante de dispositivo de assistência ventricular: 6-10 (*Hazard Ratio* 2,74 IC 95% 2,16-3,48;  $p < 0,001$ ), 11-15 (*Hazard Ratio* 4,6 IC 95% 3,55-5,98;  $p < 0,001$ ) e  $> 15$  (*Hazard Ratio* 9,25 IC 95% 5,75-14,88;  $p < 0,001$ ). Em 3 anos, a mortalidade para pacientes com escores  $> 15$  foi de 12,2%, contrastando com 1,2% naqueles com escore  $< 5$ . Em uma análise recente<sup>51</sup> esse escore foi aplicado em pacientes na classe B de Weber (análoga à classe NYHA II). No seguimento de 3 anos, pacientes com escore  $\geq 10$  tiveram sobrevida livre de eventos equivalente a de pacientes em classe C de Weber, e aqueles com escore  $< 10$ , um prognóstico equivalente ao de pacientes em classe A de Weber.

O TCPE tem papel preponderante na avaliação de pacientes com ICC, não somente para seleção de candidatos à transplante, como também para determinar o prognóstico e ajudar na decisão terapêutica de pacientes no amplo espectro de apresentação da ICC. A Figura 1 traz uma estratégia de estratificação, por meio do uso combinado dessas variáveis.

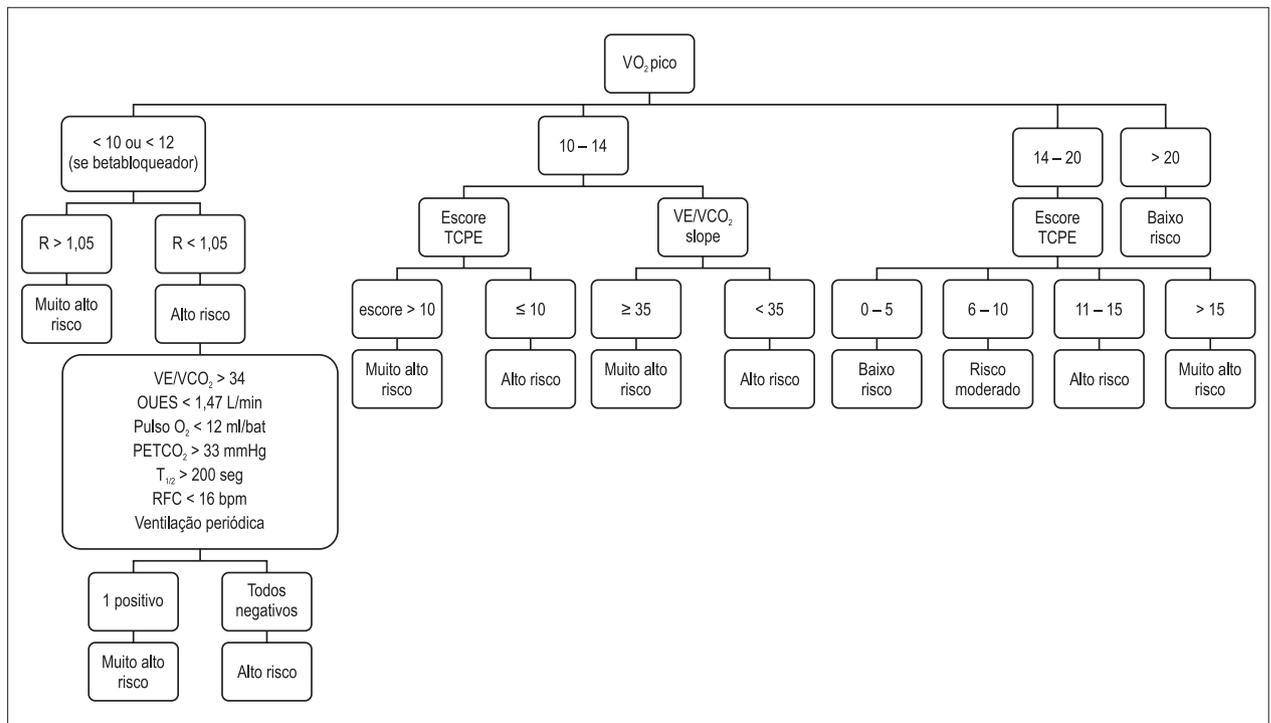
### TCPE na avaliação da isquemia miocárdica

O TCPE pode auxiliar, também, na investigação de isquemia miocárdica em pacientes com suspeita de DAC. Nessa situação clínica se espera uma carga isquêmica significativa com potencial de influenciar negativamente, durante o exercício, o desempenho sistólico do miocárdio.<sup>1</sup> Durante o exercício incremental, o desequilíbrio, pelo músculo cardíaco, entre a oferta e o  $VO_2$ , ocasiona uma sequência de alterações metabólicas que podem ter como consequência final uma inadequada elevação fisiológica do VS. No TCPE pode ser observado um comportamento deprimido, seja em platô ou em queda, do  $PuO_2$ .

Três são as variáveis do TCPE indicadas para avaliar a presença e a gravidade da isquemia miocárdica: 1)  $PuO_2$ ; 2) Curva e ascensão do  $VO_2$  e 3) Relação entre a variação do  $VO_2$  e a variação da carga, na unidade *watts*, nesse caso, exclusivamente, em cicloergômetro.<sup>52</sup>

### Pulso de oxigênio e curva do consumo de oxigênio

Como já mencionado, habitualmente, a Dif A-V  $O_2$  tende a permanecer constante durante o esforço incremental, excetuando em raros casos de anemias, hemoglobinopatias, algumas cardiopatias congênitas e na DPOC, em que ocorre queda importante da saturação periférica de oxigênio. Excluídas essas condições clínicas, podemos inferir que a evolução do VS, durante o exercício incremental, é refletida pela equação:  $VO_2/FC = VS$ . A razão  $VO_2/FC$  denominada "pulso de oxigênio", medido em mililitros por batimentos, reflete o volume de  $O_2$  ejetado na aorta em cada sístole. Da mesma forma, o VS também medido em mililitros por batimento, revela o volume de sangue ejetado na aorta em cada sístole. Portanto, essas duas variáveis refletem o comportamento hemodinâmico do ventrículo esquerdo durante o TCPE, embora sejam numericamente diferentes.



**Figura 1** – Proposta de estratificação de risco baseada nos resultados do TCPE em pacientes com ICC (Modificado de Ribeiro JP, Stein R, Chiappa GR. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006 Mar-Apr;26(2):63-71). TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; R: razão de troca pulmonar; VE/VC<sub>02</sub> slope: curva da relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono; PETCO<sub>2</sub>: pressão expirada de dióxido de carbono; T<sub>1/2</sub>: tempo de recuperação do VO<sub>2</sub> a 50% do valor de pico após esforço; PuO<sub>2</sub>: pulso de oxigênio; OUES: “oxygen uptake efficiency slope” (eficiência para captação de oxigênio); RFC: recuperação de frequência cardíaca.

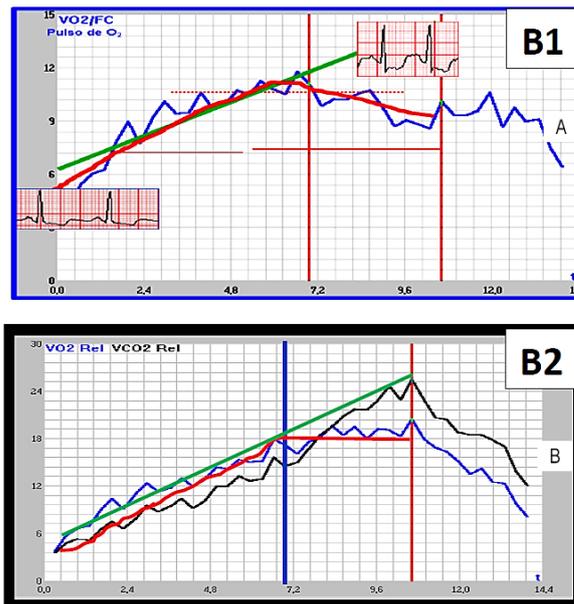
Tão importante quanto o valor numérico do PuO<sub>2</sub> durante a fase incremental do TCPE, é a análise da curva da relação VO<sub>2</sub>/FC em função do tempo, a qual deve apresentar uma tendência crescente, mais comumente em formato de parábola. A identificação de um platô na curva do PuO<sub>2</sub>, especialmente se precoce ou com intensidades baixas de esforço, ou um padrão descendente ou com valores decrescentes sugere prejuízo no VS durante o exercício incremental e pode representar isquemia miocárdica<sup>53</sup> (Figura 2). Vale lembrar que outras condições clínicas podem provocar alterações semelhantes, como as disfunções ventriculares decorrentes de cardiomiopatias não isquêmicas, conferindo informações prognósticas na IC com fração de ejeção reduzida,<sup>3</sup> assim como em doenças orvalvares obstrutivas. Na presença de alterações cronotrópicas graves, estimulação elétrica artificial e arritmias, tais como a fibrilação atrial, a análise do PuO<sub>2</sub> fica comprometida e sem precisão.

### Relação ΔVO<sub>2</sub>/ΔWR (Watts)

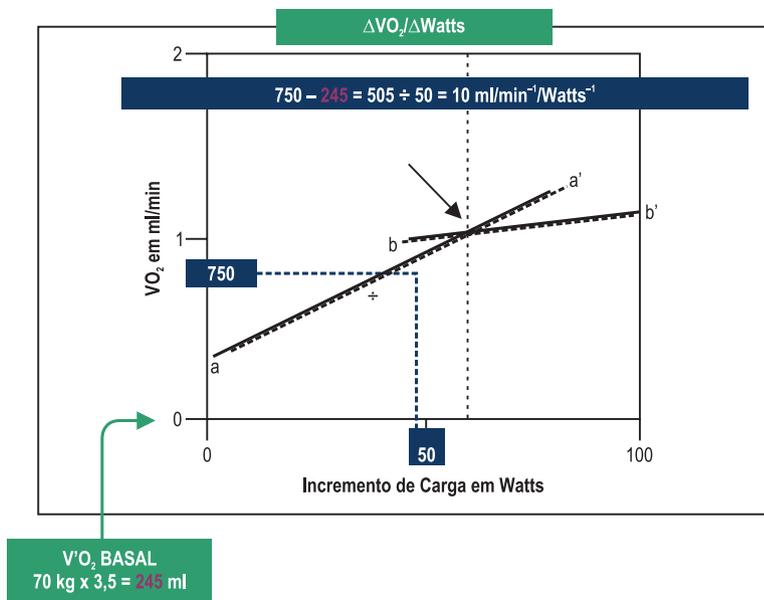
Espera-se que para cada aumento semelhante de carga imposta no TCPE haja também semelhante incremento no VO<sub>2</sub>. Normalmente, o incremento de carga de um Watt deve corresponder a um VO<sub>2</sub> absoluto de 10 mL/min. A perda dessa relação linear, com redução do seu valor a níveis frequentemente inferiores a 5 mL/min, apesar do aumento da intensidade de exercício no TCPE, é uma informação que contribui para o diagnóstico de isquemia miocárdica<sup>52</sup> (Figura 3).

Vale ressaltar que as alterações sugestivas de isquemia ao TCPE se tornam mais evidentes conforme a gravidade da isquemia, as quais nem sempre estão presentes isoladamente ou em conjunto. A análise dessas variáveis deve ser feita juntamente com a suspeita clínica pré-teste. O TCPE pode ser indicado na avaliação funcional do paciente com DAC estabelecida, assim como na investigação do diagnóstico de isquemia miocárdica, particularmente nas seguintes condições:

1. Quando de moderada a alta probabilidade pré-teste para isquemia miocárdica.
2. Para acréscimo na acurácia diagnóstica de isquemia miocárdica, quando no TCPE alguma alteração clínica, hemodinâmica ou eletrocardiográfica estiver presente, dificultando o diagnóstico pelo teste ergométrico convencional.
3. Quando a área isquêmica miocárdica for de grande magnitude, comprometendo a função ventricular esquerda pela redução do volume sistólico ao exercício.
4. Na avaliação evolutiva após revascularização mecânica ou cirúrgica.
5. À semelhança de outras condições clínicas, pode ser recomendado na avaliação do prognóstico do paciente com DAC, com ou sem evidência de isquemia, por meio de outras variáveis habitualmente utilizadas com tal objetivo, como: VE/VC<sub>02</sub> slope, VO<sub>2</sub> pico, OUES, ventilação periódica e T<sub>1/2</sub>, além de outras variáveis do TCPE que ainda aguardam estudos mais robustos na literatura.<sup>6,54-57</sup>



**Figura 2** – Teste cardiopulmonar de exercício na avaliação pré-reabilitação em paciente masculino de 57 anos, hipertenso, diabético, com sobrepeso e comprometimento coronariano tri-arterial, tendo se recusado a se submeter à cirurgia de revascularização miocárdica indicada há oito anos. Em A: evidente queda do pulso de oxigênio. Em B: platô precoce do consumo de oxigênio. Ambas as alterações (A e B) sucederam-se por evidência de depressão isquêmica do segmento ST, vista em A, seguida de dor torácica progressiva.



**Figura 3** – A relação delta  $VO_2$ /delta Watts, em torno de  $10 \text{ mL/min.Watts}$ , subitamente se reduz, apesar da elevação da intensidade de exercício medida em Watts. Diante dessa quebra da linearidade poderia ser feita inferência adicional da presença de isquemia miocárdica por meio de TCPE realizado em cicloergômetro (modificado da referência 52).

**TCPE no diagnóstico diferencial da dispneia**

Dispneia é um sintoma comum em várias situações clínicas, sendo caracterizada pela percepção de dificuldade ou desconforto respiratório. A sua fisiopatologia é complexa envolvendo mecanismos neuro-humorais e mecânicos. De forma prática, o diagnóstico diferencial pode ser classificado em quatro categorias: cardíaca, pulmonar, mista cardiopulmonar e não cardiopulmonar.<sup>58,59</sup>

Podemos dividir o uso do TCPE na avaliação da dispneia em dois cenários distintos: em pacientes com dispneia sem um diagnóstico estabelecido e em pacientes com múltiplas causas possíveis, em que o teste vai ser útil na determinação de qual mecanismo está prevalecendo e provocando os sintomas. A dispneia, cuja causa não possa ser esclarecida pela anamnese, exame físico e exames complementares em repouso, pode ser melhor avaliada, pelo TCPE, quanto a sua origem. Por meio de uma análise combinada, desde o repouso ao máximo esforço, as respostas cardiovasculares, respiratória e do metabolismo periférico podem dar informações sobre o mecanismo pelo qual a dispneia é produzida. Devido ao seu baixo custo, o TCPE pode ser indicado precocemente na hierarquia propedêutica da avaliação da dispneia, sendo útil na orientação de outros exames complementares, quando necessários, para a conduta terapêutica e avaliação prognóstica (Tabela 1).

Estudos que avaliaram o valor clínico do TCPE em pacientes com dispneia crônica (mais de 1 mês) de origem indeterminada ou dispneia de múltiplas causas possíveis evidenciaram a utilidade prática em: diferenciar dispneia de origem primária cardiocirculatória da dispneia de etiologia pulmonar ventilatória ou daquela relacionada a problemas no binômio ventilação-perfusão; quantificar os diferentes mecanismos na dispneia de várias causas; identificar componente circulatório insuspeito ou subestimado; e identificar componente psicogênico ou de simulação.<sup>60,61</sup>

Para o diagnóstico diferencial dessas patologias, faz-se necessária uma interpretação pragmática dos dados do

TCPE.<sup>62</sup> O primeiro passo é avaliar o  $\text{VO}_2$  pico e determinar o percentual do predito alcançado. Doenças pulmonares, cardiovasculares, metabólicas ou descondicionamento físico podem ser responsáveis por  $\text{VO}_2$  reduzido. Segue-se a análise da reserva ventilatória que, se for baixa, pode identificar pneumopatia de base. Reserva ventilatória menor que 20% é encontrada em limitação por doenças pulmonares, entretanto, como já descrito, indivíduos altamente treinados ou situações de esforço extenuante também podem consumir a reserva ventilatória no esforço máximo como mecanismo de compensação, mas nesses casos o  $\text{VO}_2$  pico não estará significativamente reduzido.

O passo seguinte é a análise da saturação de  $\text{O}_2$ . Queda maior que 4% no pico do esforço em relação ao repouso é característico de limitação pulmonar. O  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope elevado e  $\text{PET CO}_2 < 33$  mmHg em repouso e/ou elevação superior a 8 mmHg durante o esforço são sugestivos de mecanismos respiratórios como causa da dispneia.<sup>3,63</sup>

Observação do  $\text{PuO}_2$  e da relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$  pode identificar cardiopatia, se as curvas revelam platô ou queda, refletindo VS inadequado à carga imposta.<sup>64</sup> Porém, indivíduos pneumopatas com algum grau de hipertensão pulmonar também podem desenvolver platô do  $\text{PuO}_2$ . A combinação de platô do  $\text{PuO}_2$  com queda da saturação de  $\text{O}_2$ ,  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope  $> 40$  e  $\text{PET CO}_2$  reduzido ( $< 33$  mmHg em repouso ou  $< 36$  mmHg no LA) é fortemente sugestiva de hipertensão pulmonar ou patologia com envolvimento vascular pulmonar.<sup>3,63,65</sup>

Pacientes com dispneia por limitação cardiovascular apresentam  $\text{VO}_2$  reduzido, LA precoce, ineficiência ventilatória ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope elevado), ineficiência na captação de  $\text{O}_2$  (OUES reduzido), platô do  $\text{PuO}_2$  ou da relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ , com reserva ventilatória normal,  $\text{PET CO}_2 < 33$  mmHg em repouso e/ou aumento  $< 3$  mmHg durante o esforço, além de ausência de queda da saturação de oxigênio.<sup>3,63</sup>

**Tabela 1 – Comportamento das principais variáveis do TCPE nas diversas causas de dispneia**

Origem dispneia	Cardiovascular	Pulmonar	Vascular-pulmonar	Hiperventilação	Simulação
<b>Variáveis</b>					
$\text{VO}_2$	reduzido	reduzido	reduzido	normal	reduzido
LA	precoce	normal	precoce	normal	normal
R	normal	reduzido	normal/reduzido	normal/reduzido	reduzido
$\text{VE}/\text{VCO}_2$ slope	elevado	elevado	elevado	elevado	normal
$\text{PET CO}_2$	Baixo	baixo	baixo no LA	baixo no LA	normal
$\text{VE}/\text{VMM}$	normal	reduzida	normal	normal	normal
$\text{PuO}_2$	reduzido/platô	normal/platô	reduzido/platô	normal	normal
Sat $\text{O}_2$	normal	queda	queda	normal	normal
$\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$	reduzido/platô	normal/platô	reduzido/platô	normal	normal

$\text{VO}_2$ : consumo de oxigênio; LA: limiar anaeróbico; R: razão de troca pulmonar;  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope: curva da relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono;  $\text{PET CO}_2$ : pressão expirada de dióxido de carbono;  $\text{VE}/\text{VMM}$ : reserva ventilatória;  $\text{PuO}_2$ : pulso de oxigênio; Sat  $\text{O}_2$ : saturação da hemoglobina;  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ : relação entre o consumo de oxigênio e carga de trabalho.

Pacientes com descondicionamento físico e anemia apresentam  $VO_2$  reduzido e aumento na  $\Delta VO_2/\Delta WR$  (no cicloergômetro), porém, não se enquadram nos critérios de limitação pulmonar ou cardiovascular. Em pacientes com descondicionamento intenso podem ocorrer redução do LA e aumento da relação  $FC/VO_2$ . Já um R baixo, apesar de sensação de cansaço extremo pela escala de BORG, aponta para um mecanismo periférico como motivo da limitação ao esforço.

Pacientes com hiperventilação apresentam eficiência ventilatória reduzida ( $VE/VCO_2$  slope elevado), PET  $CO_2$  reduzido no LA, modificações abruptas do padrão ventilatório com fases de taquipneia e hipopneia e frequência respiratória aumentada em demasia ao esforço. Habitualmente, a reserva ventilatória é normal e a saturação de  $O_2$  tem comportamento fisiológico.

Estudando 39 pacientes com asma de difícil controle, McNicholl et al. verificaram que em 14 dos casos a persistência da queixa de dispneia era explicada por hiperventilação, tendo-se evitado aumento indevido da dose de broncodilatadores nesses pacientes.<sup>66</sup> Em situações de perícia médica, por exemplo, diante da queixa de dispneia, o perito pode ter dificuldade em determinar se o sintoma é real ou estabelecer uma efetiva graduação do mesmo, podendo lançar mão do TCPE para tal fim. Para o diagnóstico de simulação por meio do TCPE, o paciente refere cansaço extremo, solicita a interrupção do esforço e apresenta reserva ventilatória normal, comportamento da saturação de  $O_2$  normal, LA dentro do esperado para o  $VO_2$  máximo predito (entre 40-60%), mas um R compatível com esforço submáximo ( $< 1$ ), além de aparente déficit cronotrópico.

## TCPE nas doenças pulmonares

### Doença pulmonar obstrutiva crônica

A gravidade da DPOC é determinada com base em sintomas e em resultados da espirometria. No entanto, testes de função pulmonar em repouso não predizem com acurácia o grau de intolerância ao esforço.<sup>64</sup> A incapacidade de aumentar a ventilação a graus que permitam altos níveis de troca gasosa é um dos mecanismos que explicam a dispneia no esforço. Esse fenômeno pode ser observado no TCPE e é habitualmente interpretado como limitação ventilatória. Embora seja característica de quadros obstrutivos, pode ocorrer, também, em casos de doenças restritivas - incluindo doenças intersticiais pulmonares - e de anormalidades da caixa torácica. O critério que define a limitação ventilatória é discutível, mas quando a reserva respiratória no pico do esforço é menor que 15%, julga-se que há limitação, especialmente quando o R está abaixo de 1,0.<sup>67</sup>

Em pacientes com DPOC, o  $VO_2$  pico continua sendo o melhor índice de capacidade aeróbica, desde que se assuma que o paciente exercitou-se até seu limite. Por outro lado, outros aspectos merecem consideração ao interpretar um TCPE do paciente com DPOC. Existe uma combinação de baixa capacidade ventilatória com

alta demanda ventilatória, aumentando a sensação de dispneia. A percepção de esforço em membros inferiores é frequentemente exagerada em tais pacientes e pode ser um fator limitante, especialmente em testes em cicloergômetro.<sup>2</sup> Outro fator que pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de dispneia intolerável durante o exercício é a hiperinsuflação dinâmica. Com o aumento do fluxo respiratório durante o exercício, o ar fica aprisionado no pulmão acarretando aumento progressivo do volume residual e, conseqüentemente, reduzindo a capacidade inspiratória (Figura 4). Isso ocorre, com frequência, em conjunto com uma redução no volume corrente, indicando que a mecânica respiratória atingiu seu limite funcional. A presença de hiperinsuflação dinâmica pode ser observada no TCPE quando realizadas análises periódicas da curva de fluxo-volume com medida da capacidade inspiratória durante o exercício. Fato especialmente útil quando há uma desproporção entre a intensidade do sintoma e o grau de obstrução das vias aéreas.<sup>62</sup>

### Broncoespasmo induzido pelo esforço

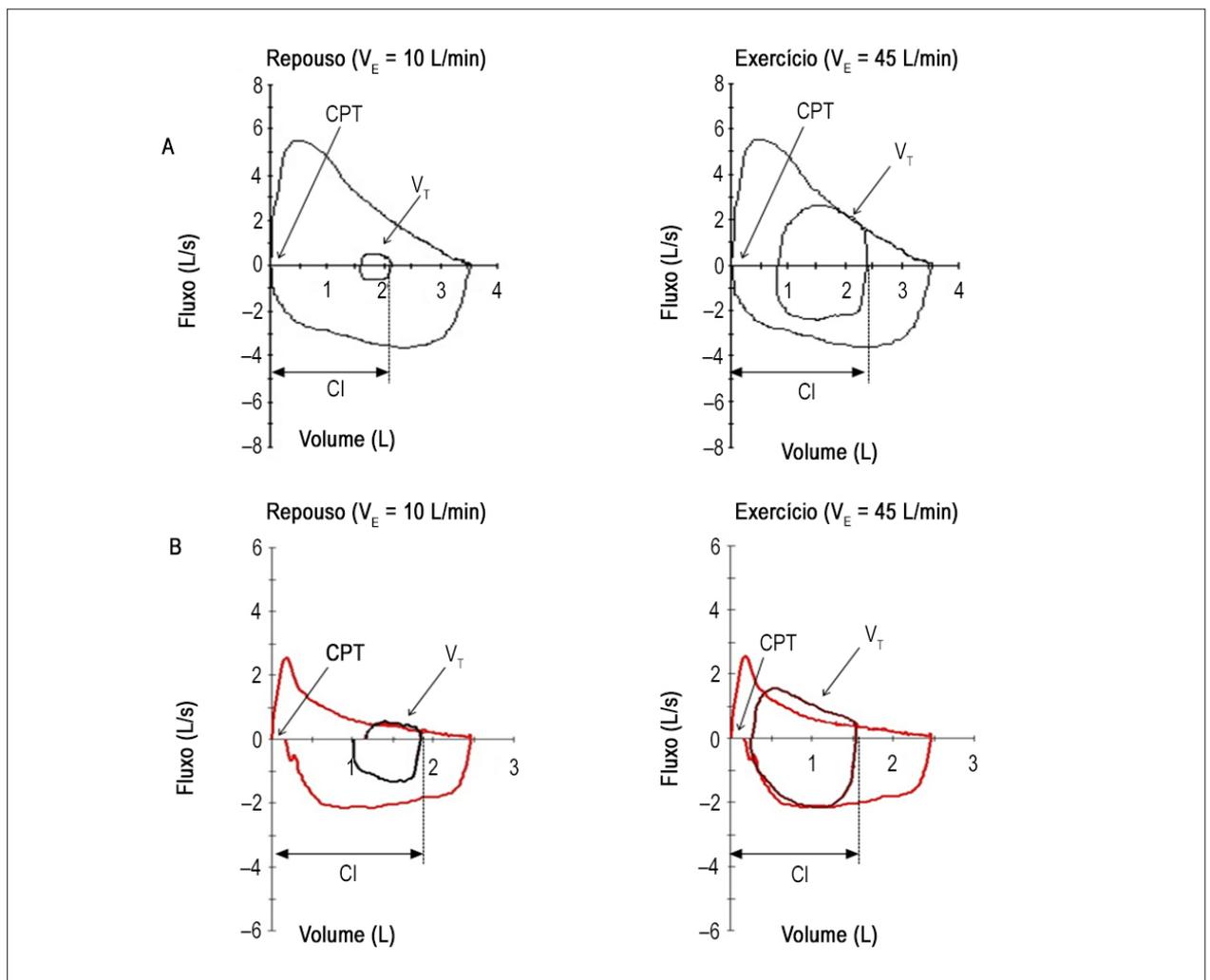
Broncoespasmo induzido pelo esforço (BIE) é o estreitamento agudo das vias aéreas que ocorre como resultado do exercício. Manifestações clínicas incluem "chiado no peito", tosse, dispneia ou opressão precordial habitualmente 5 a 10 minutos após o exercício, sendo menos comum ocorrer durante o mesmo. Seu diagnóstico requer um protocolo específico em que são realizadas repetidas espirometrias no pós-esforço, tipicamente aos 5, 10 e 15 minutos. Uma queda no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 10% em relação ao pré-esforço é diagnóstico de BIE.<sup>67</sup> Para o diagnóstico de hiper-reatividade brônquica, esse teste é menos sensível que os testes broncoprovocativos com broncoconstritores (metacolina, histamina), no entanto, é mais específico para o diagnóstico de BIE.

### Deteção precoce de doença vascular pulmonar

O TCPE também vem sendo aplicado para a detecção precoce de doença vascular pulmonar. É importante, todavia, considerar aspectos da fisiopatologia da hipertensão pulmonar para compreender e interpretar esses achados no contexto clínico.

A hipertensão pulmonar é definida pela pressão média da artéria pulmonar (PAPm) maior ou igual a 25 mmHg<sup>68,69</sup> e, comumente, a dispneia ao esforço é o sintoma mais precoce. A circulação pulmonar é um circuito de alta capacitância, e, frequentemente, valores normais de PAPm são observados nos estágios iniciais da doença vascular pulmonar. Na realidade, para que haja aumento dos níveis de PAPm em repouso, mais de 50% da circulação pulmonar precisa estar obstruída, resultando em diagnóstico relativamente tardio da doença vascular pulmonar.<sup>69,70</sup>

A identificação da presença de hipertensão pulmonar durante o esforço requer o uso de um cateter de artéria pulmonar para medida direta durante o exercício. Isto faz parte do chamado TCPE invasivo (ou avançado), disponível em apenas alguns centros. Uma limitação é que a definição



**Figura 4** – Curvas fluxo-volume: A) em paciente sem doença pulmonar; B) com DPOC. Observar o deslocamento da alça para esquerda com sobreposição (envelopamento). CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total, VT: volume corrente.

de hipertensão pulmonar no esforço, PAP média acima de 30 mmHg, é arbitrária,<sup>69,71</sup> e indivíduos saudáveis podem atingir valores muito mais altos.<sup>72</sup> Além disso, ainda não há dados suficientes para afirmar que pacientes com essa “hemodinâmica anormal” irão realmente, no futuro, progredir para verdadeira hipertensão pulmonar em repouso.

O TCPE pode fornecer informações que auxiliam o clínico a suspeitar dela ao avaliar um paciente com dispneia de etiologia indefinida. Foi demonstrado que a razão  $VE/VCO_2$  no LA e no pico do esforço é bastante elevada em pacientes com hipertensão pulmonar, maior do que em pacientes com IC e mesma classe funcional.<sup>73</sup> Além disso, baixos valores de PET  $CO_2$  no final da expiração, tanto no repouso quanto no exercício, foram associados à hipertensão pulmonar. Foi sugerido que, na ausência de hiperventilação aguda (R normal), a presença da razão

$VE/VCO_2$  acima de 37 e PET  $CO_2$  abaixo de 30 mmHg no LA poderia indicar doença vascular pulmonar. Ainda, valores excepcionalmente baixos de PET  $CO_2$  (abaixo de 20 mmHg) são incomuns em outras doenças e aumentam ainda mais a suspeita de hipertensão pulmonar em pacientes em investigação de dispneia ao esforço.<sup>74</sup>

#### Avaliação prognóstica na hipertensão pulmonar

O TCPE pode ser usado tanto na avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar em pacientes com doença já estabelecida, quanto na resposta à terapia. Na hipertensão arterial pulmonar idiopática, Wensel et al. evidenciaram que os indivíduos com  $VO_2$  pico menor que 10,4 mL/kg/min e pressão arterial sistólica pico menor que 120 mmHg tinham pior prognóstico.<sup>75</sup> As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>69,70</sup> recomendam que valores de  $VO_2$  pico acima de 15,0 e abaixo de 12,0 mL/kg/min

indicam bom e mau prognóstico, respectivamente. No entanto, tal parâmetro não deve ser avaliado isoladamente, e deve fazer parte de uma avaliação compreensiva para determinar a gravidade da hipertensão pulmonar.

A razão  $VE/VCO_2$  no LA e o  $VE/VCO_2$  slope também foram associados ao prognóstico da hipertensão pulmonar, com valores, respectivamente, maiores ou iguais a 54 e 62 indicando menor sobrevida.<sup>73</sup> No entanto, parece que essa relação não se aplica a todas as formas de hipertensão pulmonar. Foi observado que o  $VE/VCO_2$  slope está mais elevado na hipertensão pulmonar decorrente de tromboembolismo pulmonar crônico (HP-TEP) em relação à hipertensão arterial pulmonar. Interessante é que na HP-TEP, o  $VE/VCO_2$  slope não foi associado à classe funcional, sugerindo não ter relação com a gravidade e com valores altos já em fases precoces.<sup>76</sup> Outro parâmetro associado a pior sobrevida em pacientes com hipertensão arterial pulmonar é a observação no TCPE de sinais de *shunt* da direita para a esquerda durante o exercício.<sup>77</sup>

### TCPE em crianças e adolescentes

O TCPE na população pediátrica é utilizado com objetivos semelhantes aos da população adulta, entretanto, com particularidades específicas relacionadas ao universo infantil. As condições ambientais devem ser propícias para que a criança se adapte com o exame e, assim, possibilite uma boa avaliação do desempenho.<sup>78</sup>

O TCPE tem sido muito útil na avaliação de indivíduos normais e portadores de cardiopatias congênitas complexas,<sup>79</sup> permitindo determinar as causas fisiopatológicas que limitam a capacidade funcional.<sup>80</sup> Os protocolos e os ergômetros (esteira rolante ou cicloergômetro) são selecionados de acordo com os objetivos e a experiência dos laboratórios que o realizam, no entanto, os protocolos de rampa são, atualmente, os mais aplicados.

Quando comparadas as respostas cardiorrespiratórias de crianças saudáveis com as de adultos jovens saudáveis, Prado e cols.<sup>81</sup> evidenciaram menor eficiência cardiovascular (traduzida por menor  $PuO_2$ ), respiratória (menor  $PET CO_2$ ), maior FR e  $VE/VO_2$  no pico do exercício e ao nível do LA. No entanto, as crianças saudáveis apresentaram maior eficiência metabólica (menor R e  $VO_2$  pico, sendo esses semelhantes àqueles de adultos jovens saudáveis).

De fato, a literatura aponta possíveis razões para a imaturidade no metabolismo anaeróbico em crianças durante o exercício físico, tais como: menores níveis de glicogênio muscular,<sup>82</sup> atividade reduzida da fosfofrutoquinase-1<sup>83</sup> e da enzima lactato desidrogenase,<sup>84</sup> além de uma maior proporção de fibras musculares de contração lenta.<sup>85</sup>

Sob outro prisma, as crianças portadoras de cardiopatias têm, geralmente, menor potência aeróbica do que adultos jovens e crianças sem cardiopatias.<sup>86</sup> Nesse sentido, outras variáveis e o comportamento das mesmas, extraídas do TCPE, são de grande valia na mensuração das respostas ao exercício. O OUES representa um parâmetro que indica perfusão sistêmica e pulmonar e tem alta correlação com o  $VO_2$  pico. Nas crianças sem doença cardiovascular, o OUES aumenta com o desenvolvimento da criança,<sup>80</sup> entretanto,

em cardiopatias congênitas, de acordo com estudo de Dias et al.<sup>86</sup> foi identificada uma associação entre o OUES e graus de comprometimento funcional em 59 crianças no pós-operatório tardio de correção de cardiopatias congênitas. Neste estudo, os autores observaram que baixos valores de OUES se relacionavam com a redução do  $VO_2$  pico (abaixo de 80% do valor predito), em 90% dos casos, confirmando a presença de um distúrbio cardiovascular frente ao esforço.

Tem sido ainda de grande utilidade a avaliação ergoespirométrica no seguimento de cardiopatias congênitas complexas tratadas parcialmente ou definitivamente, como auxílio indicativo no momento ideal de novas intervenções terapêuticas. A tabela 2 evidencia as respostas do desempenho de crianças no pós-operatório tardio de diversas cardiopatias congênitas cianogênicas, como a tetralogia de Fallot, a transposição das grandes artérias e corações univentriculares.

Kempny et al.<sup>87</sup> descreveram os valores de referência das principais variáveis ergoespirométricas entre adultos com cardiopatias congênitas e relacionaram os dados de seu centro com os da literatura para orientação e liberação das atividades recreativas, desportivas e profissionais desses indivíduos.

Assim, o comportamento das variáveis cardiovasculares como o  $PUO_2$  e o  $VO_2$  pico e as ventilatórias ( $VE/VCO_2$  slope) apresentam, em conjunto, informações importantes sobre dados mais abrangentes e objetivos da real capacidade funcional das crianças e adolescentes portadoras de cardiopatias congênitas. Abaixo descrevemos os principais exemplos: após a correção tardia de tetralogia de Fallot, a evolução com insuficiência pulmonar e possível dilatação e disfunção ventricular direita pode indicar troca ou, atualmente, o implante de novas próteses como a de *Melody*.<sup>88,89</sup> O TCPE pode indicar o melhor momento para a intervenção, quando a morfologia da curva do  $PUO_2$  se mostra deprimida ou em platô precoce, além da ineficiência ventilatória caracterizada por valores elevados de  $VE/VCO_2$  slope. Após a correção tardia da transposição das grandes artérias pela técnica Mustard ou Senning, mais antiga, muitas crianças apresentam piora da eficiência metabólica ( $VO_2$  pico mais reduzido e ventilação excessiva -  $VE/VCO_2$  slope mais elevado), o que não ocorre quando submetidas à cirurgia de Jatene, considerada a técnica ideal. Adicionalmente, o TCPE permite análise da resposta de troca gasosa em outras cardiopatias congênitas mais complexas com hipertensão pulmonar, como a síndrome de Eisenmenger.<sup>88,89</sup>

O TCPE tem sido um recurso complementar de grande valor no seguimento dos cardiopatas congênitos, tanto na avaliação da capacidade de exercício, quanto na indicação do momento ideal para novas abordagens terapêuticas, provendo informações objetivas, diagnósticas e prognósticas sobre o real status funcional cardiopulmonar do paciente.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção

**Tabela 2 – Comparação do desempenho ergoespirométrico entre crianças com cardiopatias congênitas complexas e normais pelo teste incremental máximo**

	Cardiopatas (n = 30)	Normais (n = 30)	p
<b>Idade</b>	11,8 ± 6,2	11,9 ± 6,7	Ns
<b>Desempenho no Teste Incremental</b>			
Velocidade máx (km.h <sup>-1</sup> )	9,8 ± 3,1	10,9 ± 4,9	0,001
Velocidade LA (km.h <sup>-1</sup> )	5,7 ± 1,7	6,9 ± 1,5	0,001
Inclinação máx (%)	5,2 ± 4,8	6,1 ± 4,7	0,049
Distância (m)	1091,2 ± 384,1	1262,9 ± 307,1	0,001
Tempo (min)	8,6 ± 1,5	11,5 ± 2,1	0,001
<b>Cardiovascular</b>			
FC rep (bpm)	71,47 ± 11,3	79,0 ± 12,0	0,042
FC pico (bpm)	175,9 ± 23,0	185,8 ± 19,7	0,031
PAS rep (mmHg)	106,8 ± 21,4	106,2 ± 19,0	Ns
Delta PAS (mmHg)	36,1 ± 1,1	39,2 ± 0,9	0,001
Pulso O <sub>2</sub> PICO mL.bat <sup>-1</sup>	10,4 ± 5,5	13,5 ± 3,6	0,001
Pulso O <sub>2</sub> LA mL.bat <sup>-1</sup>	8,3 ± 5,1	12,5 ± 3,2	0,001
OUES	1693,5 ± 761,9	1876,6 ± 564,5	0,0001
OUES/kg	34,1 ± 11,1	46,1 ± 9,2	0,0001
Pot Circulatória (mmHg/mL/kg)	1924,0 ± 550	3937,5 ± 1220	0,0001
<b>Metabólicas</b>			
VO <sub>2</sub> PICO mL/min	1021 ± 474,2	1637,40 ± 834,0	0,0001
VO <sub>2</sub> PICO mL/kg/min	31,5 ± 7,2	42,3 ± 7,0	0,0001
VO <sub>2</sub> LA mL/min	19,5 ± 4,5	25,9 ± 5,3	0,0001
VO <sub>2</sub> LA mL/min	643,4 ± 301,8	1004,2 ± 567,5	0,0001
R (VCO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> )	1,02 ± 0,1	1,04 ± 0,1	Ns
PET CO <sub>2</sub> mmHg	30,83 ± 4,5	34,2 ± 4,0	0,0001
<b>Ventilatórias e Trocas Gasosas</b>			
VE pico L/min	50,4 ± 22,0	55,2 ± 22,2	0,38
FR (rpm)	61,0 ± 15,2	58,6 ± 10,9	Ns
PE TCO <sub>2</sub> mmHg	32,83 ± 3,90	34,41 ± 3,29	0,0005
VE/VCO <sub>2</sub> slope	41,2 ± 6,40	35,5 ± 4,3	0,0001
SpO <sub>2</sub> (%)	90,9 ± 8,2	97,6 ± 1,2	0,0001

FC rep: frequência cardíaca de repouso; FC pico: frequência cardíaca máxima atingida; Delta PAS: diferença entre a pressão arterial sistólica pico e a de repouso; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; Pot.circulatória: Potência circulatória, VO<sub>2</sub>PICO mL/min: consumo de oxigênio no pico do esforço; VO<sub>2</sub>LA mL/min: consumo de oxigênio no limiar anaeróbico; VE: ventilação minuto; FR: frequência respiratória, SpO<sub>2</sub> (%): saturação da oxi-hemoglobina (modificado da referência 86).

de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS, Milani M, Meneghelo RS, Ferraz AS, Hossri CAC, Almeida AEM, Fernandes-Silva MM, Serra SM.

#### 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. Meneghello RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl 1):1-26.
2. Herdy AH, Uhlendorff D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(1):54-9.
3. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126(18):2261-74.
4. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention; 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 I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(2):150-64.
5. 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.
6. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Resp Dis.* 1975;112(2):219-49.
7. Almeida AE, Stefani Cde M, Nascimento JA, Almeida NM, Santos Ada C, Ribeiro JP, et al. An equation for the prediction of oxygen consumption in a Brazilian population. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(4):299-307.
8. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1494-8.
9. Corra U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest.* 2002;121(5):1572-80.
10. Taiavassalo T, Dysgaard Jensen T, Kennaway N, DiMauro S, Vissing J, Haller RG. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: a study of 40 patients. *Brain.* 2003;126(Pt 2):413-23.
11. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2008;13(2):245-69.
12. Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardissoni F, Ciacco C, Gulotta C, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(1):14-9.
13. Ramos PS, Ricardo DR, Araújo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(5):988-96.
14. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J.* 2006;27(6):684-90.
15. Scrutinio D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1998;64(2):117-24.
16. 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.
17. Araújo CG. Devemos substituir o teste ergométrico convencional pelo teste cardiopulmonar de exercício. *Rev DERC.* 2012;18(2):56-9.
18. Araújo CG, Herdy AH, Stein R. Maximum oxygen consumption measurement: valuable biological marker in health and in sickness. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):e51-3.
19. Jones NL, Ehsam RE. The anaerobic threshold. *Exerc Sport Sci Rev.* 1982;10:49-83.
20. Herdy AH, López-Jimenez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South American guidelines for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2Supl.1):1-31.
21. Araújo CG. Importância da ergoespirometria na prescrição de exercício ao cardiopata. *Rev SOCERJ.* 1998;11(1):38-47.
22. Araújo CG. Respostas cardiorespiratórias a um exercício submáximo prolongado. *Arq Bras Cardiol.* 1983;41(1):37-45.
23. Franklin BA, Gordon S, Timmis GC. Diurnal variation of ischemic response to exercise in patients receiving a once-daily dose of beta-blockers. Implications for exercise testing and prescription of exercise and training heart rates. *Chest.* 1996;109(1):253-7.
24. Laplaud D, Guinot M, Favre-Juvin A, Flore P. Maximal lactate steady state determination with a single incremental test exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2006;96:446-52.
25. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl. 1):1-33.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
27. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009;94(1 supl.1):e16-73.
28. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982;65(6):1213-23.
29. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1585-90.
30. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004;147(2):354-60.
31. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub> slope and peak VO<sub>2</sub>. *Eur Heart J.* 2000;21(2):154-61.
32. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J.* 2002;143(3):418-26.
33. Ritt LE, Carvalho AC, Feitosa GS, Pinho-Filho JA, Andrade MV, Feitosa-Filho GS, et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2013;9(4):4584-5.

34. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.
35. Ferreira AM, Tabet JY, Frankenstein L, Metra M, Mendes M, Zugck C, et al. Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):378-86.
36. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. *Nagoya J Med Sci*. 1996;59(1-2):55-62.
37. 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.
38. de Groot P, Millaire A, Decouls E, Nugue O, Guimier P, Ducloux. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168-75.
39. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):353-8.
40. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000;284(11):1392-8.
41. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):166-73.
42. Ritt LE, Oliveira RB, Myers J, Arena R, Peberdy MA, Bensimhon D, et al. Patients with heart failure in the "intermediate range" of peak oxygen uptake: additive value of heart rate recovery and the minute ventilation/carbon dioxide output slope in predicting mortality. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(3):141-6.
43. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2175-81.
44. Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, Pappagianopoulos PP, Hough SS, Systrom DM, et al. Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: an indicator of impaired hemodynamic response to exercise. *Circulation*. 2011;124(13):1442-51.
45. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1814-23.
46. Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):103-8.
47. Oliveira RB, Myers J, Araújo CC, Arena R, Mandic S, Bensimhon D, et al. Does peak oxygen pulse complement peak oxygen uptake in risk stratifying patients with heart failure? *Am J Cardiol*. 2009;104(4):554-8.
48. Levy WC, Arena R, Wagoner LE, Dardas T, Abraham WT. Prognostic impact of the addition of ventilatory efficiency to the Seattle Heart Failure Model in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2012;18(8):614-9.
49. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.
50. Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):211-8.
51. Ritt LE, Myers J, Stein R, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Additive prognostic value of a cardiopulmonary exercise test score in patients with heart failure and intermediate risk. *Int J Cardiol*. 2015;178:262-4.
52. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1304-13.
53. Munhoz EC, Hollanda R, Vargas JP, Silveira CW, Lemos AL, Hollanda RM, et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1221-6.
54. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93(5):588-93.
55. Belardinelli R, Lacalaprice F, Tiano L, Muçai A, Perna GP. Cardiopulmonary exercise testing is more accurate than ECG-stress testing in diagnosing myocardial ischemia in subjects with chest pain. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):337-42.
56. Pinkstaff S, Peberdy MA, Kontos MC, Fabiato A, Finucane S, Arena R. Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency slope to identify myocardial perfusion defects in men undergoing myocardial ischemic evaluation. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1534-9.
57. Klainman E, Fink G, Lebzelter J, Krelbaum T, Kramer MR. The relationship between left ventricular function assessed by multigated radionuclide test and cardiopulmonary exercise test in patients with ischemic heart disease. *Chest*. 2008;121(3):841-5.
58. Inbar O, Yamic C, Bar-On I, Nice S, David D. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on cardiopulmonary responses during exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008;48(2):235-45.
59. Morgan WC, Hodge HL. Diagnostic evaluation of dyspnea. *Am Fam Physician*. 1998;57(4):711-6.
60. Wahls SA. Causes and evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):173-80.
61. Messner-Pellence P, Ximenes C, Brasileiro CF, Mercier J, Grolleau R, Prefaut CG. Cardiopulmonary exercise testing: determinants of dyspnea due to cardiac or pulmonary limitation. *Chest*. 1994;106(2):354-60.
62. Palange P, Ward SA, Calsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Grosselink R, et al; ERS Task Force. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.
63. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. On-line computer analysis and breath-by-breath graphical display of exercise function tests. *J Appl Physiol*. 1973;34(1):128-32.
64. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011;123(6):668-80.
65. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2011;17(3):115-9.
66. McNicholl DM, Megarry J, McGarvey LP, Riley MS, Heaney LG. The utility of cardiopulmonary exercise testing in difficult asthma. *Chest*. 2011;139(5):1117-23.
67. Pasnick SD, Carlos WG 3rd, Arunachalam A, Celestin FM, Parsons JP, Hallstrand TS, et al; American Thoracic Society Implementation Task Force. Exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1651-2.
68. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104(4):429-35.
69. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al; Task Force for Diagnosis, Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
70. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension

- of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537.
71. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al; ERST Task Force. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.
72. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-94.
73. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiery JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J*. 2004;23(5):747-51.
74. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;127(5):1637-46.
75. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106(3):319-24.
76. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, Wang C, Wilkins MR, Gibbs JS, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011;140(5):1284-91.
77. Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, Sun XG, Roveran G, Hansen JE, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1186-91.
78. Johnson J, Yetman AT. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012;34(1):47-52.
79. Takken T, Blank AC, Hulzebos BH, van Brussel M, Groen WC, Helder PJ. Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: equipment and test protocols. *Neth Heart J*. 2009;17(9):339-44.
80. Cooper DM, Kaplan MR, Baumgarten L, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Coupling of ventilation and CO<sub>2</sub> production during exercise in children. *Pediatr Res*. 1987;21(6):568-72.
81. Prado DM, Dias RC, Trombetta IC. Cardiovascular, ventilatory and metabolic parameters during exercise: differences between children and adults. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(4):e149-55.
82. Kuno S, Takahashi H, Fujimoto K, Akima H, Miyamaru M, Nemoto I, et al. Muscle metabolism during exercise using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in adolescents. *Eur J Appl Physiol*. 1995;70(4):301-4.
83. Eriksson BO, Karlsson J, Saltin B. Muscle metabolites during exercise in pubertal boys. *Acta Paediatr Scand*. 1971;217:154-7.
84. Eriksson BO, Gollnick PD, Saltin B. Muscle metabolism and enzyme activities after training in boys 11-13 years old. *Acta Physiol Scand*. 1973;87(4):485-97.
85. Boisseau N, Delamarche P. Metabolic and hormonal responses to exercise in children and adolescents. *Sports Med*. 2000;30(6):405-22.
86. Aguiar F<sup>o</sup> GB, Hossri CA, Dias LT, Meneghelo RS. Avaliação das variáveis cardiometabólicas em crianças e adolescentes no pós-operatório tardio de correção de cardiopatias congênitas. In: 31<sup>o</sup> Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo; 2010.
87. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1386-96.
88. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Claus GH, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1995;91(6):1775-81.
89. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-57.

## **Febre Reumática: Doença Negligenciada e Subdiagnosticada. Novas Perspectivas no Diagnóstico e Prevenção**

*Rheumatic Fever: a neglected and underdiagnosed disease. New perspective on diagnosis and prevention*

Carlos Eduardo de Barros Branco,<sup>1</sup> Roney Orismar Sampaio,<sup>1</sup> Mario Maia Bracco,<sup>2,3</sup> Samira Saady Morhy,<sup>2</sup> Marcelo Luiz Campos Vieira,<sup>1,2</sup> Luiza Guilherme,<sup>1</sup> Luiz Vicente Rizzo,<sup>2</sup> Flavio Tarasoutch<sup>1, 2</sup>

Instituto do Coração - InCor,<sup>1</sup> São Paulo, SP; Hospital Israelita Albert Einstein,<sup>2</sup> São Paulo, SP; Centro de Estudos e Pesquisas Dr. João Amorim (CEJAM)<sup>3</sup> - Brasil

A Febre reumática (FR) e a cardiopatia reumática (CR) permanecem como problemas importantes de saúde nas populações de países em desenvolvimento.<sup>1</sup> O número de estudos é escasso, e o investimento público e privado são praticamente inexistentes. Além disto, os casos de febre reumática são subdiagnosticados, sendo reconhecidos apenas após dano valvar permanente através da manifestação de cardite, representado mais frequentemente pela estenose mitral.<sup>2</sup>

Nos países de alta renda, uma amigdalite é apenas uma “infecção de garganta”. Entretanto, em países em desenvolvimento, ou mesmo de renda média, como é o caso do Brasil, pode ser prenúncio de cardiopatia reumática, uma doença que mata aproximadamente 233.000 a 500.000 portadores de FR/CR por ano no mundo.<sup>2</sup> Segundo projeção da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de acordo com o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que anualmente no Brasil ocorram cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas, perfazendo o total de trinta mil novos casos de FR, dos quais até a metade pode evoluir com acometimento cardíaco.<sup>3</sup>

O grande vilão é o estreptococo do grupo A (*Streptococcus pyogenes*), que desencadeia uma série de reações patológicas que se inicia, habitualmente, pela faringite, e é seguida, em alguns casos, por febre reumática aguda, cujo desfecho pode resultar na degeneração da válvula cardíaca.<sup>2</sup> Segundo Srinath Redd, ex-presidente da “World Heart Federation” (WHF), a cardiopatia reumática é um marcador de desigualdade, injustiça social, e de abandono de inúmeras populações vivendo na pobreza. Nos últimos anos, grupos de defesa incluindo a WHF estão se esforçando para retificar esta desigualdade.<sup>4</sup>

A negligência se manifesta na relativa falta de engajamento no controle da doença por parte dos governos, sociedade e

agências de fomento. O número de publicações acadêmicas entre 1996 e 2006 eram 66% menores do que entre 1966 e 1976.<sup>5</sup>

A FR foi responsável por 5,1 milhões de anos potenciais de vida perdidos ajustados para incapacidade (do inglês DALYs - “disability-adjusted life years”), resultantes de 280.000 mortes, em 2004, tendo sido a sétima e oitava causas de mortalidade e de morbidade por doenças negligenciadas, respectivamente. No entanto, o relatório *G-Finder* em pesquisa e desenvolvimento para doenças negligenciadas identificou apenas quatro organizações que investiram nesta enfermidade nos últimos 4 anos.<sup>5</sup> O financiamento é desproporcional quando comparado com as demais doenças negligenciadas. Os institutos públicos de pesquisas contribuíram com 91,4% dos fundos e organizações filantrópicas, com 8,6%. Já o financiamento da indústria farmacêutica foi insignificante.<sup>5</sup>

O diagnóstico tardio se deve ao fato de que o estetoscópio é a única ferramenta não invasiva disponível aos médicos em locais remotos de baixo nível socioeconômico onde a FR e a CR são mais prevalentes. Entretanto, a frequência de detecção de cardite reumática através da ausculta cardíaca é usualmente baixa e dependente de fatores como experiência do examinador.<sup>6</sup> O ecodoppler cardiograma mostrou ser mais sensível e específico do que a ausculta cardíaca na detecção precoce de FR e CR,<sup>7</sup> mas encontra-se ainda pouco disponível em locais de baixa renda.

Marijon et al.<sup>7</sup> realizaram ecocardiografia portátil em escolares de Moçambique e Camboja e observaram uma taxa de detecção dez vezes superior à ausculta. A prevalência da cardite subclínica foi, então, documentada em diversos estudos pelo mundo. A maior prevalência citada foi entre crianças em idade escolar no Tongo (3,3%), seguida por Moçambique (3,0%), Camboja (2,2%), aborígenes Australianos (2,2%), Zaire (1,4%) e Namíbia (1,2%). A prevalência de 6,7% foi estimada no Vietnã.<sup>8</sup> Os critérios ecocardiográficos para diagnóstico de cardite reumática foram unificados pela WHF em 2012 com intuito de uniformização das publicações.<sup>9</sup>

Os achados ecocardiográficos se dividem em 3 categorias: CR definitiva, CR limítrofe e normais.<sup>9</sup> A história natural dos pacientes classificados como tendo CR definitiva sem história prévia de febre reumática aguda e limítrofe são incertas. Caso eles sejam variantes da cardiopatia reumática, não se sabe ao certo se a profilaxia secundária irá prevenir a progressão da doença como ocorre com os pacientes diagnosticados pelo método “tradicional”. Os casos falsos positivos podem ter um impacto prejudicial nos indivíduos e suas famílias, além de serem um ônus para o sistema de saúde.<sup>10</sup>

### **Palavras-chave**

Febre Reumática; Doenças Negligenciadas; Miocardite; Estenose da Valva Mitral / cirurgia.

#### **Correspondência: Roney Orismar Sampaio •**

Av. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, andar AB, bloco 2, Unidade Clínica de Cardiopatias Valvares, InCor, CEP: 05654-040, São Paulo-SP.  
E-mail: sampaio.roney@yahoo.com.br

Artigo recebido em 16/02/16, revisado em 11/06/16, aceito em 08/08/16.

**DOI:** 10.5935/abc.20160150

A definição de cardiopatia reumática subclínica segundo a WHF é alteração funcional ou estrutural do coração ao ecocardiograma, consistente com cardiopatia reumática na ausência de um sopro cardíaco patológico.<sup>11</sup>

O prognóstico da CR é diretamente associado com a gravidade da cardite inicial e ataques recorrentes. Aproximadamente 60% dos pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca durante o primeiro surto terão alguma doença valvar nos próximos 10 anos. Entretanto, mesmo estes pacientes têm uma grande chance de melhora e até mesmo regressão da lesão cardíaca se for realizada profilaxia secundária adequada.

A maioria dos pacientes que se matriculam em programas de saúde são indivíduos sintomáticos com doença avançada, indicando que eles tiveram ataques silenciosos ou indetectáveis de FR aguda, portanto, não diagnosticados nos surtos iniciais.

O custo da realização de ecodopplercardiograma e a dificuldade de acesso a este procedimento faz com que a doença seja subdiagnosticada em seu estágio inicial, progredindo para danos valvares irreversíveis com necessidade de cirurgia para troca valvar.<sup>12</sup>

Entretanto, os gastos gerados pela assistência aos pacientes com FR e cardite no Brasil são muito mais significativos. Assim, em 2007, foram destinados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) cerca de R\$150 milhões em internações decorrentes de FR. Foram também relatados gastos de R\$94 milhões, em 2005 e de R\$100 milhões, em 2007, em procedimentos intervencionistas, cirurgias e valvotomias percutâneas por sequelas cardíacas da FR.<sup>3</sup>

Além disto, a dificuldade em diagnosticar a FR aguda se deve a diversos outros fatores, tais como ausência de marcadores laboratoriais específicos, apresentações clínicas atípicas de envolvimento articular, baixa disponibilidade de ecodopplercardiograma nas áreas onde ele é mais necessário, além da baixa sensibilidade dos critérios de Jones. Todos estes contribuem para o subdiagnóstico desta patologia.<sup>13</sup>

O surgimento de programas de triagem ecocardiográfica revelou que a cardiopatia reumática pode ser consideravelmente mais prevalente do que se imaginava entre crianças em idade escolar nos países em desenvolvimento. Estas evidências epidemiológicas mostram claramente um relacionamento entre a incidência de febre FR aguda e CR. Entretanto, há poucas estimativas confiáveis da incidência e prevalência de Febre Reumática aguda nos países em desenvolvimento, inclusive no Brasil. A elevada prevalência de cardiopatia reumática citada em diversos estudos nos leva a especular que a incidência de FR aguda é muito maior do que a anteriormente estimada.<sup>14</sup>

O quadro apresentado acima retrata a necessidade da criação de programas governamentais com apoio da iniciativa privada para estabelecer a prevalência da febre reumática em nossa população e desenvolver grupos de estudos e combate desta patologia devastadora. Esta iniciativa está sendo realizada na Austrália com apoio internacional da

“World Heart Federation” e Organização Mundial da Saúde com grande sucesso.

Assim, iniciaremos um estudo para avaliação da cardite reumática e cardiopatia reumática subclínica em amostra probabilística representativa de crianças de 5 a 15 anos, moradoras da periferia da zona Sul, na cidade de São Paulo, numa parceria entre o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (InCor), Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e o centro de estudos e pesquisas Dr. João Amorim (CEJAM). Neste estudo, as crianças serão avaliadas clinicamente e por ecocardiografia portátil de acordo com os critérios da WHF. Serão selecionados três grupos: controle (sem evidência de atividade reumática), possível atividade reumática (‘borderline’) e atividade reumática definitiva. Estudos de genética, análise de HLA e/ou perfil de susceptibilidade imunológica serão comparados nos três grupos, a fim de identificarmos qual o padrão de susceptibilidade ao desenvolvimento de doença reumática após infecção pelo *Streptococcus pyogenes*.

Finalmente, a vacina para febre reumática está em desenvolvimento em alguns países.<sup>15</sup> O Brasil contribui com a possibilidade de uma vacina, através de estudos de desenvolvimento do peptídeo específico em execução há aproximadamente 20 anos no InCor, que, por sua vez, resultou em projeto de estudo clínico de fase I/IIa, com início em 2017. O sucesso de uma vacina neste cenário representa grande esperança para a nossa população menos privilegiada.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Branco CEB, Sampaio RO, Bracco MM, Vieira MLC, Guilherme L, Tarasoutch F; Obtenção de dados: Branco CEB, Tarasoutch F; Análise e interpretação dos dados: Branco CEB, Sampaio RO, Bracco MM, Rizzo LV, Tarasoutch F; Análise estatística: Sampaio RO, Bracco MM, Tarasoutch F; Obtenção de financiamento: Branco CEB, Sampaio RO, Guglielm LG, Rizzo LV, Tarasoutch F; Redação do manuscrito: Branco CEB, Sampaio RO, Bracco MM, Tarasoutch F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Branco CEB, Sampaio RO, Bracco MM, Morhy SS, Guglielm LG, Rizzo LV, Tarasoutch F.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Hospital Israelita Albert Einstein e parcialmente financiado pela FAPESP.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Carlos Eduardo de Barros Branco pelo InCor/FMUSP.

## Referências

1. de Dassel JL, Ralph AP, Carapetis JR. Controlling acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries: are we getting closer? *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(1):116-23.
2. Maurice J. Rheumatic heart disease back in the limelight. *Lancet.* 2013;382(9898):1085-6.
3. Ministério da Saúde. Sistema de informações hospitalares do SUS. [Internet]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>
4. Remenyl B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM; World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(5):284-92.
5. Moran M, Guzman J, Henderson K, Abela-Oversteigen L, Wu L, Omune B. G-Finder: global funding of innovation for neglected diseases. Neglected disease research and development: is innovation under threat? In: *Policy Cures.* London: London International Development Centre; 2011.
6. Carapetis J, Parr J, Cherian T, Department of Health and Human Services/ National Institutes of Health [on line]. Standardization of epidemiologic protocols for surveillance of post-streptococcal sequelae: acute rheumatic fever, rheumatic heart disease and acute post-streptococcal glomerulonephritis. [on line]. [Accessed in 2015 Dec 12]. Available from: <http://www.niad.nih.gov/topics/streptthroat/documents/groupsequelae.pdf>
7. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med.* 2007;357(5):470-6.
8. Carapetis J, Hardy M, Fakakovikaetau T, Taib R, Wilkinson L, Penny DJ, et al. Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(7):411-7.
9. Rem1-7. B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease - an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(5):297-309.
10. Rémond MG, Maguire GP. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease – some answers, but questions remain. *Transl Pediatr.* 2015;4(3):206-9.
11. Roberts K, Colquhoun S, Steer A, Reményi B, Carapetis J. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(1):49-58.
12. Steer AC, Kado J, Wilson N, Tuiketei T, Batzloff M, Waqatakirewa L, et al. High prevalence of rheumatic heart disease by clinical and echocardiographic screening among children in Fiji. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(3):327-35.
13. Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *Indian J Pediatr.* 2007;74(2):117-21.
14. Parks T, Kado J, Colquhoun S, Carapetis J, Steer A. Underdiagnosis of acute rheumatic fever in primary care setting in a developing country. *Trop Med Int Health.* 2009;14(11):1407-13.
15. Chang C. Cutting edge issue in rheumatic fever. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2012;42(2):213-37.

## Caso 5/2016 - Homem de 56 Anos Internado com Angina Instável, que Apresentou Recorrência da Dor Precordial e Parada Cardíaca em Atividade Elétrica Sem Pulso

*Case 5/2016 - A 56-Year-old Man Hospitalized for Unstable Angina, who Presented Recurrence of Precordial Pain and Cardiac Arrest with Pulseless Electrical Activity*

*Desiderio Favarato e Paulo Sampaio Gutierrez*

*Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil*

Um homem de 56 anos de idade foi internado para avaliação diagnóstica de dor precordial de início recente.

Três dias antes do internamento, havia acordado de madrugada com dor precordial em aperto, de forte intensidade, com duração de 20 minutos, irradiação para membro superior esquerdo e acompanhada de dispneia, que o levou a procurar atendimento médico. Os marcadores de lesão miocárdica não se elevaram e o ECG foi considerado não sugestivo de isquemia miocárdica aguda. Após receber prescrição de atenolol e ácido acetilsalicílico, o paciente foi orientado a procurar o Serviço de Cardiologia para atendimento ambulatorial. Nos dias seguintes ao quadro inicial, apresentou dois novos episódios de menor intensidade e procurou atendimento neste Hospital.

Queixou-se também de dispneia aos esforços com muitos anos de evolução, que não havia se intensificado no período. Era tabagista de 40 cigarros diários e sabia ser portador de hipertensão arterial, com controle não farmacológico.

Ao exame físico (em 25 de março de 2009), o paciente estava em bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, com frequência cardíaca regular de 80 bpm, pressão arterial de 132 x 78 mmHg e ausculta pulmonar e cardíaca normal. Não havia alterações ao exame de abdome. Os pulsos periféricos estavam normais e não havia edema nem sinais de trombose venosa profunda.

O ECG de repouso (em 25 de março de 2009) revelou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 82 bpm, intervalo PR de 160 ms, QRS com duração de 110 ms, QT de 360 ms, sobrecarga de átrio esquerdo, ST retificado nas derivações

II, III e aVF e também com supradesnivelamento de  $V_1$  a  $V_3$  (convexidade superior em  $V_1$  e concavidade superior em  $V_2$  e  $V_3$ ) e ondas T positivas e simétricas nas derivações  $V_5$  e  $V_6$  (Figura 1). (Autores, por gentileza revisem com mais atenção os trechos destacados em amarelo para se certificarem que o sentido intencionado foi mantido nos mesmos durante a edição.)

Um teste ergométrico realizado no mesmo dia revelou durante repouso uma frequência cardíaca de 83 bpm e pressão arterial de 140 x 90 mmHg. A frequência cardíaca máxima atingida com 3 minutos de esforço foi de 127 bpm e a pressão medida nesse momento foi 140 x 90 mmHg. O teste foi interrompido por cansaço físico e aos 4 minutos e 21 segundos a frequência cardíaca retornou para 87 bpm e a pressão arterial para 140 x 80 mmHg.

O ECG no pico do esforço revelou infradesnivelamento horizontal de 2 mm em  $V_5$  e de 1 mm em  $V_6$  (Figura 2) e o ECG durante recuperação mostrou acentuação do infradesnivelamento, o qual se tornou descendente nas mesmas derivações e em II, III e aVF (Figura 3).

O teste foi considerado positivo para isquemia miocárdica e o paciente foi internado para realizar cinecoronariografia.

Os exames laboratoriais (em 25 de março de 2009) revelaram hemoglobina 15 g/dL, hematócrito 44%, leucócitos 8.000/mm<sup>3</sup> (com diferencial normal), plaquetas 142.000/mm<sup>3</sup>, glicose 109 mg/dL, ureia 25 mg/dL, creatinina 0,72 mg/dL, colesterol total 184 mg/dL, HDL-colesterol 57 mg/dL, LDL-colesterol 116 mg/dL, triglicérides 54 mg/dL, sódio 136 mEq/L, potássio 4,1 mEq/L, tempo de trombina (INR) 1,2, tempo de tromboplastina parcial ativada (rel) 1,08, CK-MB 2,12 ng/mL e troponina < 0,2 ng/mL.

O paciente recebeu prescrição diária de ácido acetilsalicílico 200 mg, propranolol 120 mg, captopril 37,5 mg, sinvastatina 40 mg e enoxaparina 60 mg.

A cinecoronariografia (em 26 de março de 2009) revelou tronco de coronária esquerda isento de obstruções, ramo interventricular anterior com lesão obstrutiva de 80% em terço médio, primeiro diagonal com lesão de 90% no óstio e segundo diagonal com lesão de 70% no óstio. Havia várias lesões no ramo circunflexo, a maior com 90% no terço médio, os ramos primeiro e segundo marginais esquerdos com lesões de 90%, o terceiro marginal esquerdo com lesão de 60% e dois ramos ventriculares posteriores da circunflexa com irregularidades. A coronária direita estava ocluída e recebia colaterais grau 3 dos ramos da coronária esquerda. O ventrículo esquerdo era dilatado, com hipocinesia difusa acentuada e área discinética

### Palavras-chave

Dor Precordial; Angina Instável; Infarto do Miocárdio; Parada Cardíaca; Análise da Onda de Pulso.

**Editor da Seção:** Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

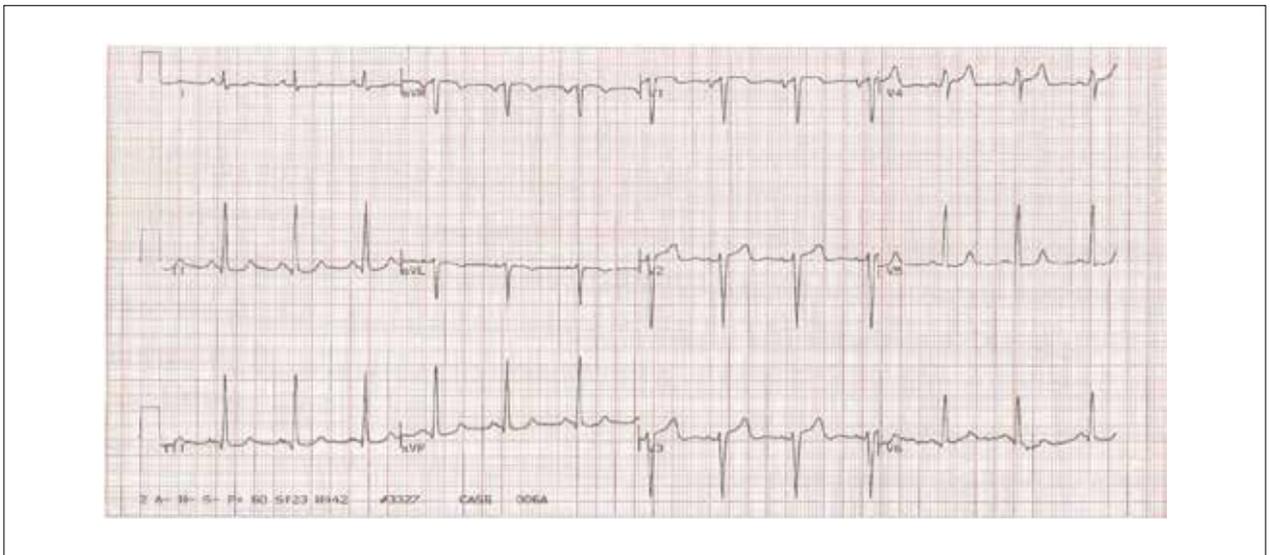
**Editores Associados:** Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

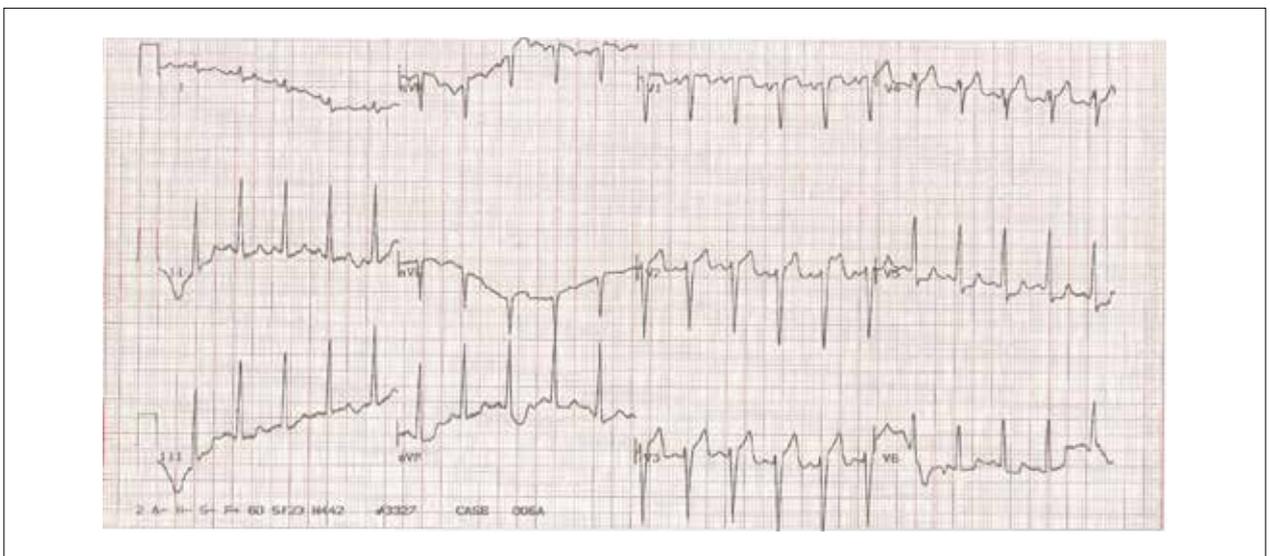
**Correspondência:** Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César.  
CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: demarchi@cardiol.br, vera.aiello@incor.usp.br

**DOI:** 10.5935/abc.20160175



**Figura 1** – ECG (em 25 de março de 2009): ritmo sinusal, sobrecarga atrial esquerda, distúrbio de condução intraventricular do estímulo (dQRS = 110ms), sobrecarga ventricular esquerda, alterações da repolarização ventricular (segmento ST com discreto supradesnivelamento de V<sub>1</sub>, a V<sub>3</sub> e retificado em derivações inferiores), ondas T simétricas em V<sub>5</sub> e V<sub>6</sub>.



**Figura 2** – ECG (pico do exercício): infradesnivelamento horizontal de 2 mm em V<sub>5</sub> e de 1 mm em V<sub>6</sub>. Compatível com resposta isquêmica.

apical, com falha de enchimento sugestiva de trombo apical.

Foi indicada cirurgia de revascularização miocárdica.

Cerca de 6 horas após a cinecoronariografia, o paciente apresentou dispneia com broncoespasmo, quando foram administrados fenoterol 2 mg e brometo de ipratrópio 0,5 mg por via inalatória e hidrocortisona 100 mg por via endovenosa. Foram suspensos o propranolol e o captopril.

O nível plasmático de CK-MB foi de 2,91 ng/mL.

Algumas horas depois (às 1h45m de 27 de março 2009), o paciente apresentou parada cardíaca em assistolia, para a qual foi iniciada massagem cardíaca externa, aplicadas três

doses de epinefrina 1 mg e três doses de atropina 0,5 mg e realizada intubação endotraqueal. O paciente evoluiu com atividade elétrica sem pulso, seguida de fibrilação ventricular revertida com choque de 360 J. O traçado do ECG em derivação única revelou extremo supradesnivelamento de ST (maior que 10 mm) (Figura 4) e, logo depois, atividade elétrica sem pulso com bradicardia extrema (25 bpm), assistolia irreversível e falecimento (às 2h30m de 27 de março de 2009).

### Aspectos clínicos

Trata-se de um homem de 56 anos, com angina de início recente e lesões triarteriais à cinecoronariografia, que apresentou

## Correlação Anatomoclínica

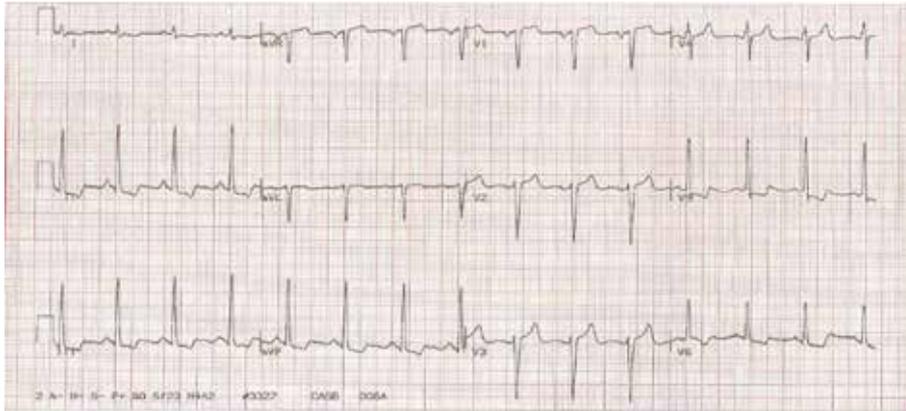


Figura 3 – ECG (recuperação): acentuação do infradesnivelamento em  $V_5$  e  $V_6$  e ST descendente em derivações inferiores. Compatível com isquemia miocárdica extensa.

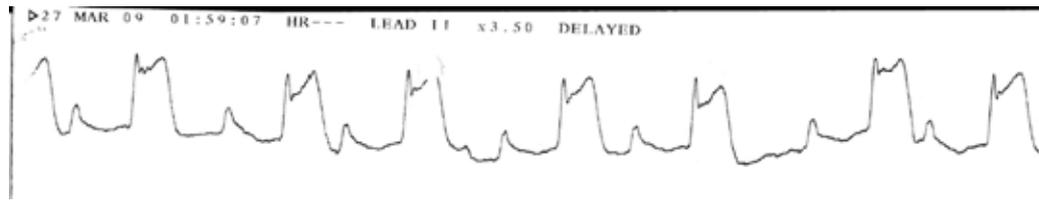


Figura 4 – ECG (tira monitor, derivação II): presença de grande supradesnivelamento de ST com onda T positiva. Sugestivo de infarto agudo do miocárdio.

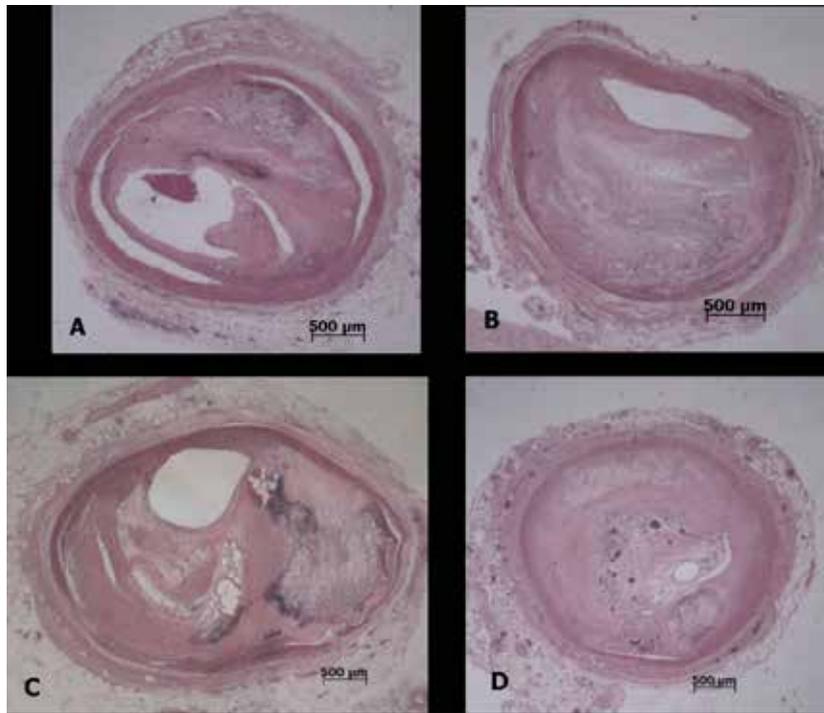


Figura 5 – Painel mostrando cortes histológicos de segmentos com os maiores graus de obstrução das artérias coronárias. DA4 - 4º centímetro do ramo interventricular anterior; Cx4 - 4º centímetro do ramo circunflexo; MEI1 - trecho inicial do segundo ramo marginal esquerdo; CD10 - 10º centímetro da artéria coronária direita, com trombo em organização. Coloração pela hematoxilina e eosina, aumento da objetiva 1x.

dispneia e, algumas horas após, parada cardiorrespiratória com intenso supradesnivelamento de segmento ST.

Angina é a manifestação inicial na metade dos pacientes com doença coronariana. Mesmo quando estável, isto é, sem alteração dos desencadeantes ou intensidade, uma duração dos episódios por mais de 3 meses duplica o risco de eventos cardiovasculares.<sup>1,2</sup>

Angina instável é definida pela presença de ao menos um dos seguintes achados: ocorrência ao repouso ou aos mínimos esforços, duração maior que 20 minutos, ou padrão progressivo (mais intensa, prolongada ou frequente).<sup>3</sup>

Assim, o padrão anginoso apresentado pelo paciente foi de angina instável, a qual implica risco de morte de 6% e 27% de necessidade de revascularização no primeiro ano.<sup>4</sup>

A ocorrência de angina instável, tal como a do paciente, é maior em homens do que em mulheres, e aumenta com a idade chegando a um pico de frequência aos 70 anos e decrescendo nas décadas seguintes.<sup>5</sup>

Segundo as classificações de risco da angina instável, o paciente seria classificado com escores TIMI 2 e GRACE 86, os quais predizem risco de morte em 30 dias de 5,4% e 4%, respectivamente.

O paciente teve seu risco estratificado pelo uso do teste ergométrico, o qual se revelou positivo com frequência de 156 bpm mas com acentuação do infradesnivelamento na recuperação, o que aumentou as probabilidades de se tratar de um paciente multiarterial ou portador de lesão de tronco de coronária esquerda. Esta suspeita foi confirmada pela cinecoronariografia, que revelou lesões críticas em interventricular anterior, diagonais, circunflexa e marginais e oclusão de coronária direita.

Estudos de autopsia demonstram que em 75% dos infartos fatais ocorre rotura de placa, enquanto nos 25% restantes há erosão endotelial.<sup>6</sup>

Estudos *in vivo* por meio da tomografia de coerência óptica revelam erosão em número semelhante ou um pouco mais elevado em pacientes com angina instável (de 22% a 31%).<sup>7,8</sup>

Mais recentemente, a erosão da placa de aterosclerose tem sido mais associada à trombose em infartos com ou sem supradesnivelamento, o que levou ao questionamento do conceito de placa vulnerável (placas com capa fibrosa fina, menor que 65 micra, e rico núcleo lipídico).<sup>9</sup>

Quanto ao evento final, a parada cardiorrespiratória com ECG da recuperação mostrando QRS com onda R monofásica, grande supradesnivelamento com elevação do ponto J e onda T positiva (o assim denominado complexo M no infarto agudo), tem sido associada com a presença de rotura de parede livre de ventrículo esquerdo, contudo sem grande especificidade.<sup>10</sup>

Sabe-se que a hipotensão e a bradicardia seguidas de atividade elétrica sem pulso são sinais típicos de sangramento

para saco pericárdico. Além disso, atividade elétrica sem pulso em paciente sem insuficiência cardíaca prévia e em seu primeiro infarto tem acurácia preditiva de 97,6% para o diagnóstico de rotura de parede livre de ventrículo esquerdo.<sup>11</sup>

(Dr. Desiderio Favarato)

**Hipótese diagnóstica:** doença isquêmica do coração e angina instável seguida de infarto agudo do miocárdio com provável rotura de parede livre de ventrículo esquerdo.

(Dr. Desiderio Favarato)

## Necropsia

À necropsia, evidenciava-se como doença principal a aterosclerose sistêmica, com acometimento grave da aorta e das artérias coronárias, onde havia obstrução superior a 80% nos três principais ramos (Figura 5). Na artéria coronária direita, havia trombose em organização no leito distal e trombose recente e oclusiva, com rotura de placa no 2º, 3º e 6º centímetros (Figura 6). Em decorrências de tais trombozes, havia na parede posterior (inferior, diafragmática) do ventrículo esquerdo, pequeno infarto em fase final de organização (Figura 7) e áreas morfológicamente duvidosas para infarto do miocárdio com poucas horas de evolução (Figura 8); este último tipo de alteração estava presente também na parede lateral do ventrículo esquerdo e na região subendocárdica das demais paredes dessa câmara e no ventrículo direito. Como possível consequência de infarto recente, havia edema agudo dos pulmões.

Os demais achados da necropsia correspondem a condições associadas à aterosclerose - hipertensão arterial sistêmica (nefrosclerose benigna e hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo) e tabagismo (doença pulmonar obstrutiva crônica). (Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

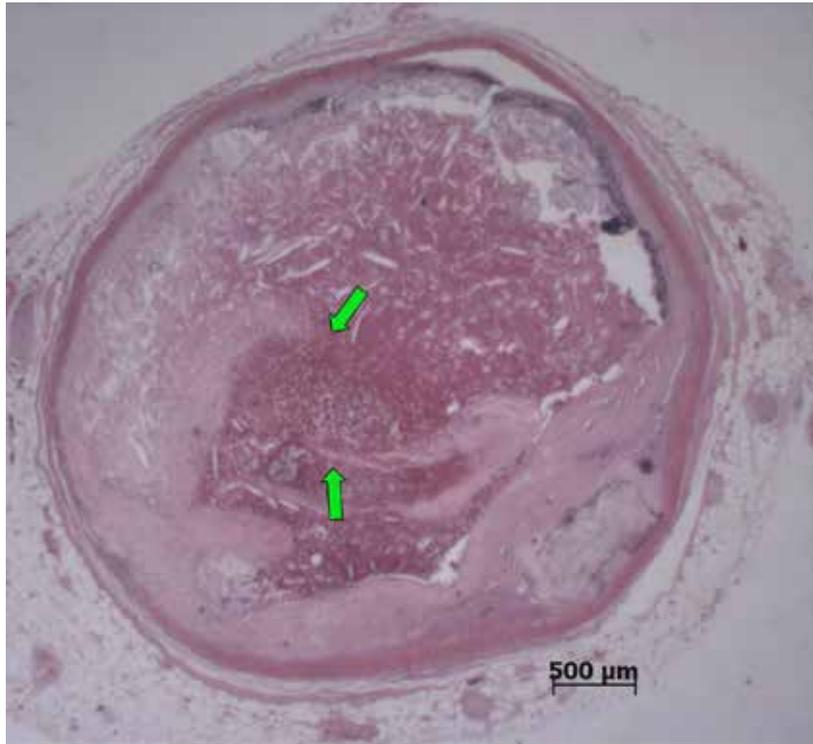
**Diagnóstico anatomopatológico:** aterosclerose coronariana.

**“Causa mortis”:** edema agudo dos pulmões. (Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

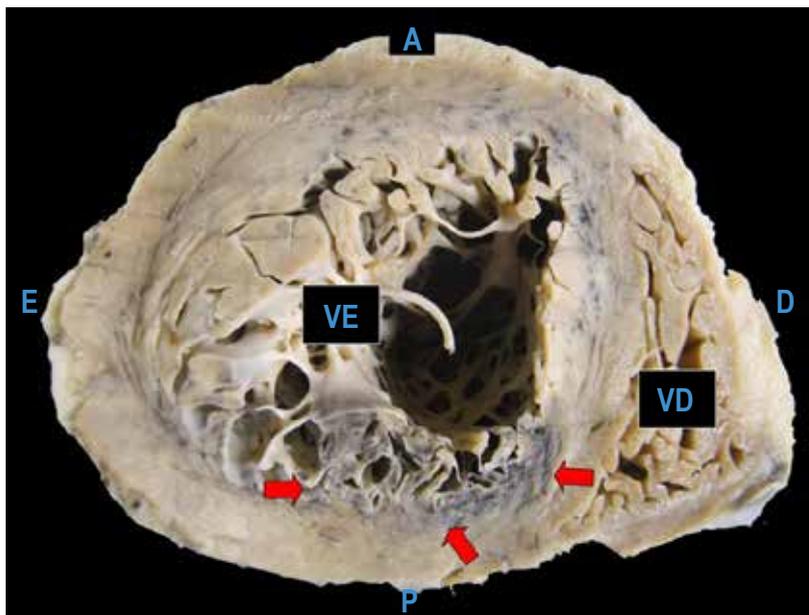
## Comentário

Este paciente apresentava obstruções ateroscleróticas coronarianas triarteriais graves. No passado, teve trombose do leito distal da artéria coronária direita, com infarto em seu território de irrigação. Posteriormente, houve nova trombose dessa artéria, mais proximal, que possivelmente determinou o infarto do miocárdio, assim causando a morte do paciente. Deve-se ressaltar, porém, que o aspecto morfológico foi altamente sugestivo (mas não indiscutível) de infarto recente. Por esse motivo, a extensão precisa da lesão isquêmica não pôde ser determinada. A presença de edema agudo dos pulmões fortalece a possibilidade da existência do infarto recente. (Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

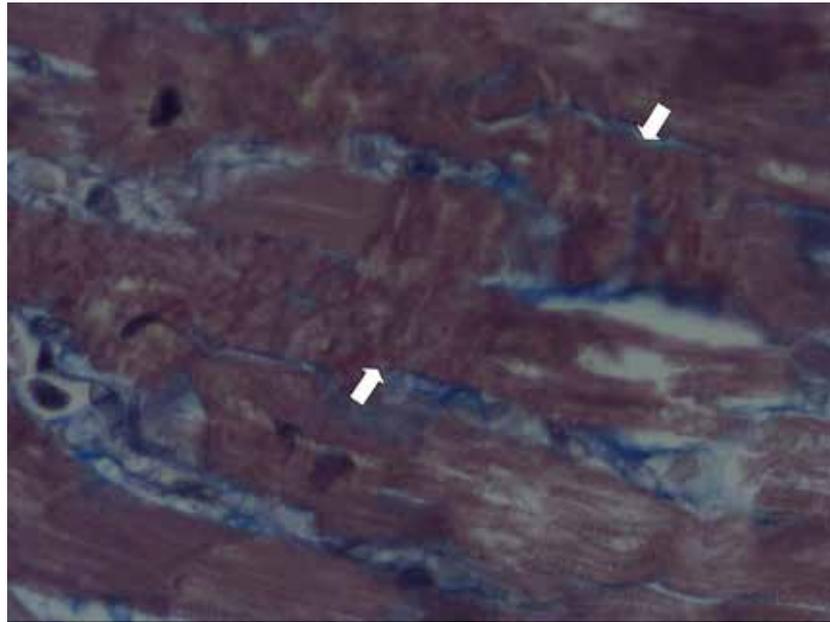
## Correlação Anatomoclínica



**Figura 6** – Corte histológico do 6º centímetro da artéria coronária direita, com ruptura de placa aterosclerótica (setas) e trombose recente oclusiva. Coloração pela hematoxilina e eosina, aumento da objetiva 1x.



**Figura 7** – Corte transversal do coração mostrando área de infarto do miocárdio em organização, com cor branco-acinzentada, na parede posterior (inferior, diafragmática) do ventrículo esquerdo (setas). A - face anterior do coração; D - lado direito do coração; E - lado esquerdo do coração; P - face posterior (inferior, diafragmática) do coração.



**Figura 8** – A legenda correta aqui é a seguinte: “Corte histológico da parede posterior (inferior, diafragmática) do coração mostrando área focal de necrose isquêmica recente, em bandas de contração (entre as setas). Coloração pelo tricrômio de Masson, aumento da objetiva 40x.”

## Referências

1. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350-7.
2. Jones M, Rait G, Falconer J, Feder G. Systematic review: prognosis of angina in primary care. *Fam Pract*. 2006;23(5):520-8.
3. Cristopher PC, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. (editors). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1178-99.
4. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1534-9.
5. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Gender-specific and age-specific differences in unstable angina pectoris admissions: a population-based registry study in Finland. *BMJ Open* 2015;5(10):e009025.
6. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82(3 Suppl):II38-46.
7. Sakaguchi M, Ehara S, Hasegawa T, Matsumoto K, Nishimura S, Yoshikawa J, et al. Coronary plaque rupture with subsequent thrombosis typifies the culprit lesion of non-ST-segment-elevation myocardial infarction, not unstable angina: non-ST-segment-elevation acute coronary study. *Heart Vessels*. 2016 Jun 21.
8. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(19):1748-58.
9. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque”. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2984-7.
10. Afzal Mir M. M-complex: the electrocardiographic sign of impending cardiac rupture following myocardial infarction. *Scott Med J*. 1972;17(10):319-25.
11. Figueras J, Curos A, Cortadellas J, Soler-Soler J. Reliability of electromechanical dissociation in the diagnosis of left ventricular free wall rupture in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1996;131(5):861-4.

# Conheça a Família ABC



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

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

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

**Instale já o seu!**

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



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



## Dissecção Coronária Espontânea na Síndrome Coronariana Aguda: Relato de uma Série de Casos de 17 Pacientes

*Spontaneous Coronary Artery Dissection in Acute Coronary Syndrome: Report of a Series of Cases with 17 Patients*

Ana Rita Godinho, Mariana Vasconcelos, Vitor Araújo, Maria Júlia Maciel

Hospital de São João, Porto – Portugal

### Introdução

A Dissecção Coronária Espontânea (DCE) tem prevalência de 0,2 a 1,1% no total das angiografias realizadas por Síndrome Coronariana Aguda (SCA)<sup>1,2</sup> e afeta, na maioria das vezes, mulheres jovens.<sup>3</sup> A etiologia não é completamente conhecida,<sup>2,3</sup> mas o termo “espontâneo” exclui todas as dissecções associadas a intervenções ou traumatismos.<sup>1</sup> O tratamento varia desde abordagem conservadora à revascularização,<sup>4</sup> sendo o prognóstico a longo prazo favorável.<sup>5</sup>

Este trabalho teve como objetivo avaliar as características, a apresentação clínica, a abordagem terapêutica e o seguimento dos casos de DCE, com apresentação como SCA ao longo de 7 anos.

### Métodos

Análise descritiva e retrospectiva de doentes internados em um Serviço de Cardiologia durante 7 anos consecutivos, entre 2008 e 2014, com os diagnósticos de SCA por DCE. O diagnóstico de DCE foi realizado na presença de características angiográficas objetivadas na coronariografia.

Os dados foram obtidos a partir dos registos clínicos do internamento e das consultas subsequentes.

### Resultados

Dos 4.600 doentes admitidos com SCA no Serviço de Cardiologia, 17 doentes (0,4 %) apresentavam como causa uma DCE. A média de idades foi  $51 \pm 9$  anos, dez eram mulheres, sendo que 5 estavam no período pós-menopausa.

A DCE pode ter estado relacionada com anticonceptivos orais em três casos, exercício físico violento em um caso, e tabagismo em oito casos.

Todos os doentes se apresentaram com o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), 59% com

Supradesnívelamento do Segmento ST (IAMCST) e 41% Sem Supradesnívelamento do segmento ST (IAMSST).

A maioria evoluiu em classe I de Killip (94%) com um valor de troponina I mediana de 10 [P25 3] ng/dL. A função sistólica do ventrículo esquerdo estava conservada em 82% e apenas um doente evoluiu com disfunção sistólica severa.

Durante o internamento, que teve média de  $10 \pm 5$  dias, todos realizaram coronariografia (Figura 1), sendo apenas identificada uma artéria com DCE em cada doente. Todas as DCE foram classificadas como variante angiográfica tipo 2. A Artéria Descendente Anterior (DA) foi a mais acometida (sete doentes), seguida da Coronária Direita (CD) (cinco doentes), quatro doentes apresentavam dissecção na Artéria Circunflexa (Cx) e um doente teve dissecção do Tronco Comum (TC).

Quatro doentes apresentaram complicação no período de internamento: um doente com episódio de fibrilação auricular, sendo três com reinfarto e um com pericardite associada. Todos os reinfartos realizaram coronariografia, que mostrou progressão da DCE com oclusão do vaso distalmente; foi instituída uma abordagem conservadora.

Todos os doentes internados, que apresentavam no cateterismo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) 3 na artéria acometida, foram tratados com terapêutica médica: dupla antiagregação plaquetária, heparina e estatina. Um paciente foi submetido a angioplastia com implantação de um stent metálico, por oclusão da artéria com dissecção (CD). Em outros três casos, foi identificada doença aterosclerótica concomitante; dois doentes realizaram angioplastia com stent revestido e um foi submetido à revascularização cirúrgica por esse motivo.

No seguimento mediano de 52 [P25 30] meses, apenas um doente teve novo IAM de etiologia aterosclerótica documentada por coronariografia.

Dos doentes que realizaram coronariografia de controle (47%), todos apresentaram resolução da dissecção; 76% dos doentes, assintomáticos, foram submetidos a teste de isquemia não invasivo (nove realizaram prova de esforço; quatro, cintigrafia de perfusão – três dos quais realizaram também prova de esforço e um doente, ressonância magnética cardíaca de perfusão) que foi negativo.

Durante o seguimento, não se registou nenhuma morte ou desenvolvimento de insuficiência cardíaca (Tabela 1).

### Discussão

A DCE afeta frequentemente jovem entre os 35 e os 40 anos.<sup>5</sup> Cerca de 70% são mulheres e, em 30% dos casos,

### Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda; Dissecção; Aneurisma Coronário; Angiografia Coronária.

**Correspondência:** Ana Rita Godinho •

Alameda Hernani Monteiro, CEP 4200-319, Porto – Portugal

E-mail: rita\_biscaia\_godinho@hotmail.com

Artigo recebido em 26/07/15; revisado em 04/1/16; aceite em 06/01/16.

DOI: 10.5935/abc.20160170

## Relato de Caso

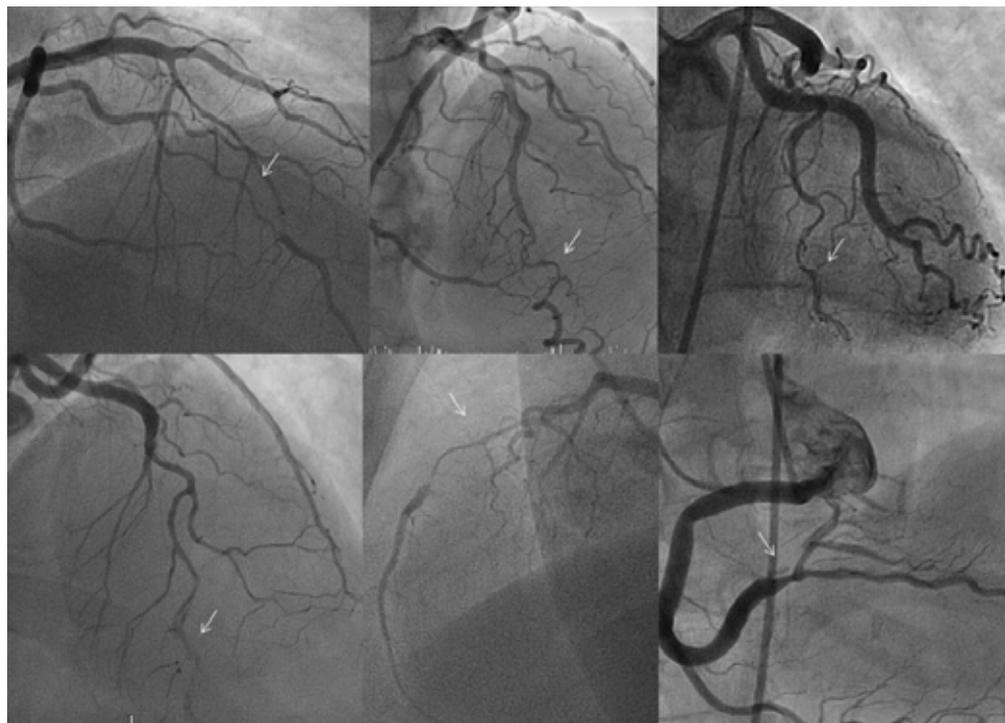


Figura 1 - Imagens de angiografias coronárias revelando dissecções coronárias espontâneas diagnósticas em contexto de síndrome coronariana aguda.

Tabela 1 - Características gerais de apresentação e seguimento

Paciente	Sexo	Idade	IAM	Fatores desencadeantes	Artéria	Complicações na fase aguda	Tratamento	FVE	Follow-up (52 [P25 30] meses)
1	M	64	IAMCST	Tabaco	CD	Sem eventos	ICP	Conservada	Sem eventos
2	M	41	IAMSST	Ausente	CD	Sem eventos	Conservador	Conservada	Sem eventos
3	F	55	IAMSST	Ausente	CD	Sem eventos	Conservador	Ligeira	IAM
4	F	38	IAMCST	ACO	CX	Sem eventos	Conservador	Conservada	Sem eventos
5	M	59	IAMCST	Tabaco	CX	FA	ICP	Conservada	Sem eventos
6	F	60	IAMSST	Ausente	CD	Sem eventos	Conservador	Conservada	Sem eventos
7	F	47	IAMSST	Ausente	DA	Sem eventos	Conservador	Conservada	Sem eventos
8	F	60	IAMSST	Ausente	CX	Reinfarte	Conservador	Conservada	Sem eventos
9	F	37	IAMSST	ACO	CD	Sem eventos	Conservador	Conservada	Sem eventos
10	F	49	IAMSST	Ausente	CX	Reinfarte	Conservador	Conservada	Sem eventos
11	M	54	IAMCST	Ausente	DA	Pericardite + reinfarte	Conservador	Moderada	Sem eventos
12	F	50	IAMCST	Exercício + tabaco	DA	Sem eventos	Conservador	Ligeira	Sem eventos
13	M	59	IAMCST	Tabaco	DA	Sem eventos	CRM	Conservada	Sem eventos
14	M	48	IAMCST	Tabaco	TC	Sem eventos	Conservador	Conservada	Sem eventos
15	F	63	IAMCST	Tabaco	DA	Sem eventos	Conservador	Conservada	Sem eventos
16	M	39	IAMCST	Tabaco	DA	Sem eventos	ICP	Conservada	Sem eventos
17	F	50	IAMCST	ACO + tabaco	DA	Sem eventos	Conservador	Conservada	Sem eventos

IAM: infarto agudo do miocárdio; FVE: função ventricular esquerda; M: masculino; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; CD: artéria coronária direita; ICP: intervenção coronária percutânea; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; F: feminino; ACO: anticoncepcionais orais; CX: artéria circunflexa; FA: fibrilação auricular; DA: artéria descendente anterior; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; TC: tronco comum.

está relacionada com a gravidez.<sup>3</sup> Tem um amplo espectro de apresentação clínica.<sup>5</sup>

A etiologia/patofisiologia não está completamente esclarecida, mas relaciona-se com a doença aterosclerótica; período *peripartum*; doença do colágeno; vasculites; tabagismo; anticoncepcionais orais; HTA ; cocaína; vasoespasmos coronários; ciclosporina e exercício físico violento. Recentemente, tem sido identificada uma estreita associação entre DCE e a presença de displasia fibromuscular, devendo por isso ser excluída.<sup>2,3,6-8</sup>

Pode afetar uma ou mais artérias coronárias, sendo mais frequente na artéria DA.<sup>3</sup> As dissecções da CD são mais comuns nos homens, enquanto as da coronária esquerda são mais comuns nas mulheres.<sup>9</sup>

Sua identificação, muitas vezes, é difícil,<sup>10</sup> sendo essencial um alto índice de suspeita clínica. A aplicação de técnicas complementares, como a Ecografia Intravascular (IVUS) e a tomografia computadorizada coronária, contribui para a melhor identificação e a classificação das DCE. A tomografia computadorizada coronária é a técnica mais sensível para o diagnóstico de DCE, por apresentar maior resolução, mas menor penetração que o IVUS. Apesar da angiotomografia coronária permitir avaliar lesões ateroscleróticas, ela tem uma utilidade limitada nas DCE, por apresentar baixa resolução espacial.<sup>3,10,11</sup>

O tratamento varia conforme o local da dissecção, o número de vasos envolvidos, o fluxo distal, o estado hemodinâmico do doente e a possibilidade de intervenção.<sup>4</sup>

Em doentes estáveis e com fluxo coronário normal, o tratamento é preferencialmente conservador.<sup>4,5</sup> A angioplastia está indicada apenas em situações de isquemia e doença de um vaso, pelo elevado risco de propagação da dissecção relacionado com o procedimento,<sup>4,12</sup> não existindo ainda um stent ideal para abordagem dessas lesões.<sup>4</sup> A revascularização cirúrgica é adequada em doença multivascular ou do TC.<sup>4</sup> O risco do procedimento relaciona-se com a não identificação do verdadeiro lúmen na realização do *bypass* coronário.<sup>9</sup> A fibrinólise não está recomendada, devido ao risco de propagação da DCE.

Após a fase aguda, a sobrevida estimada é de 70 a 90%.<sup>5</sup> O risco de recorrência existe em 50% dos doentes, o que leva a pensar em uma suscetibilidade sistêmica para dissecções, marcada por evento inicial.<sup>6,7,13</sup>

Em suma, reforça-se a necessidade de considerar a possibilidade de DCE nas mulheres de meia-idade, que se apresentam com IAM, muitas vezes não se identificando fator desencadeante. Existe a convicção de que a abordagem conservadora será a mais adequada e, por isso, foi a mais amplamente utilizada. Já o seguimento destes doentes, apesar de habitualmente prolongado, está pouco definido. Neste registo, verificaram-se maior número de complicações durante o internamento. O comportamento a longo prazo foi relativamente benigno.

Torna-se assim essencial definir uma abordagem uniformizada de seguimento destes doentes.

## Conclusão

A dissecção coronária espontânea é um diagnóstico diferencial raro que deve ser considerado na presença de síndrome coronariana aguda. Esta entidade requer exclusão de possíveis patologias sistêmicas associadas e uma abordagem terapêutica direcionada, correlacionando-se com um prognóstico favorável a longo prazo.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Godinho AR, Vasconcelos M. Obtenção de dados: Godinho AR. Análise e interpretação dos dados: Godinho AR. Análise estatística: Godinho AR. Redação do manuscrito: Godinho AR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vasconcelos M, Araújo V, Maciel MJ.

## 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. Kansara P, Graham S. Spontaneous coronary artery dissection: case series with extended follow up. *J Invasive Cardiol*. 2011;23(2):76-80.
2. Vanzetto C, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, Chavanon O, Bouvaist H, Hacini E, et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(2):250-4.
3. Romero-Rodríguez N, Fernández-Quero M, Villa Gil-Ortega M, Urbano del Moral JA, Ballesteros Prada S, Díaz de la Llera L, et al. Spontaneous coronary dissection and its long-term prognostic implications in a cohort of 19 cases. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(9):1088-91.
4. Arnold JR, West NEJ, Van Gaal WJ, Karamitsos TD, Banning AP. The role of Intravascular ultrasound in the management of spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:24.
5. Tanis W, Stella PR, Kirkels JH, Pijlman AH, Peters RH, de Man FH. Spontaneous coronary artery dissection: current insights and therapy. *Neth Heart J*. 2008;16(10):344-9.
6. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):44-52.

## Relato de Caso

7. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci R, et al. Spontaneous coronary artery dissection association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):645-55.
8. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jiménez-Quevedo P, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(10):1062-70.
9. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart.* 1996;75(5):451-4.
10. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(7):1115-22.
11. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* 2012;126(5):579-88.
12. Sousa A, Lopes R, Silva JC, Maciel MJ. Spontaneous left main dissection treated by percutaneous coronary intervention. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(6):517-21.
13. Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2005;101(3):363-9.

## Arterialização Focal e Neaterosclerose de Enxerto de Veia Safena. Aprimorando nosso Entendimento de Falhas em Enxertos Tardios

*Focal Arterialization and Neatherosclerosis of a Saphenous Vein Graft. Improving our Understanding of Late Graft Failures*

*Rene Hameau D. , Nicolas Veas P. , Manuel Mendez L., Gonzalo Martinez R.*

*Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago – Chile*

Homem de 76 anos com histórico médico de Diabetes tipo 2, doença renal crônica em estágio 3 e cirurgia de ponte-de-safena da artéria coronária multivaso 10 anos antes, foi internado com síndrome coronariana aguda. Angiograma coronário mostrou enxerto de veia safena (EVS) ocluído em primeira diagonal. Após restauração do fluxo por meio de aspiração de trombos, foram necessários exames de tomografia de coerência óptica (TCO). Segmentos localizados e amplamente patentes do enxerto apresentaram uma configuração clara de três camadas, sugestiva de arterialização focal de EVS. Trombos proximais predominantemente vermelhos determinaram estenose crítica, e um fibroateroma de capa fina ficou evidente num segmento arterializado do enxerto, contíguo à lesão trombótica. Por outro lado, o resto do EVS manteve sua aparência venosa e apresentou três áreas diferentes de estenose (Figura 1).

Desde o início dos anos 70, houve muitos esforços para descrever e entender fatores determinantes para a desobstrução de EVS. A remodelação – principalmente por meio da hiperplasia intimal e depois neaterosclerose – é responsável pela maior parte da perda de enxerto tardio.

### Palavras-chave

Revascularização Miocárdica; Veia Safena; Aterosclerose; Tomografia de Coerência Óptica.

**Correspondência: Gonzalo Martinez Rodriguez •**

Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago. Postal Code 8320000, Santiago – Chile.

E-mail: gjmartin@uc.cl

Artigo recebido em 18/03/16; revisado em 23/03/16; aceito em 13/04/16.

DOI: 10.5935/abc.20160172

O presente caso complementa o que já era anteriormente sabido, mostrando segmentos distintos da parede do enxerto de veia de três camadas, e também que a “arterialização” do EVS pode ser um processo focal e heterogêneo pela parede venosa. Além disso, era uma placa vulnerável desse segmento remodelado que provavelmente abrigava a complicação trombótica.

Considerando-se sua superior resolução de imagem, a TCO pode contribuir significativamente para nossa compreensão de falhas em enxertos de veia.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Mendez M, Martinez G; Análise e interpretação dos dados: Veas N, Mendez M; Redação do manuscrito: Hameau R, Martinez G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hameau R, Veas N, Martinez G.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

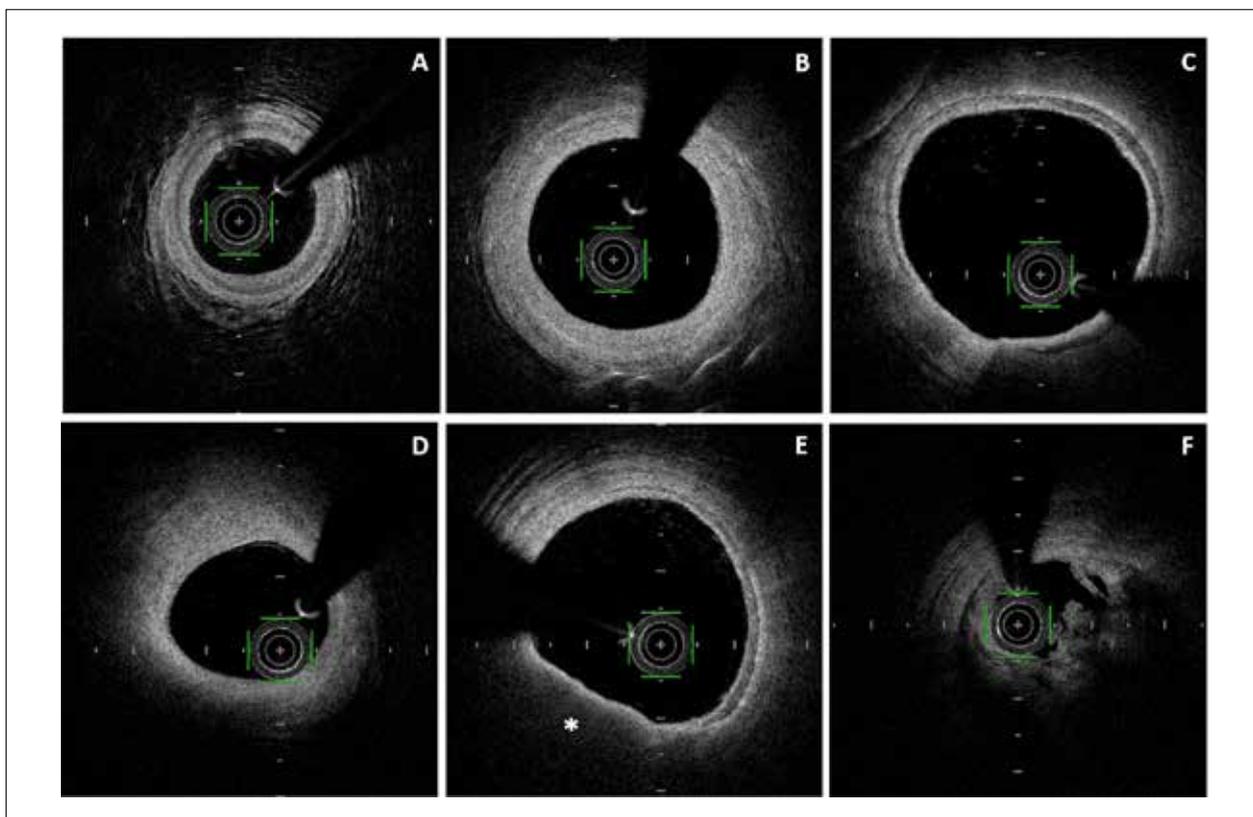
### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

## Imagem



**Figura 1** – Tomografia de coerência óptica do enxerto de veia safena (EVS) em primeira diagonal. A) Artéria coronária diagonal nativa mostrando parede de três camadas distintas, B) Segmento distal do EVS com doença leve, C) Segmento arterIALIZADO da EVS, mostrando semelhança significativa à da anatomia da artéria coronária nativa, D) Segmento do EVS com doença significativa, E) Segmento arterIALIZADO do EVS abrangendo neoaterosclerose na forma de um fibroateroma de capa fina (\*), F) Lesão trombótica crítica no segmento proximal ao EVS.

## A Medição da Espessura do Tecido Adiposo Epicárdico por Ecocardiografia Apresenta Desafios

*Measurement of Epicardial Fat Thickness by Echocardiography Presents Challenges*

Mustafa Gulgun e Fatih Alparslan Genç

Gulhane Education and Research Hospital, Pediatric Cardiology, Turquia

### Carta ao Editor,

Foi com grande interesse que lemos o trabalho de Kaplan et al.<sup>1</sup> intitulado “Avaliação Eletrocardiográfica do Intervalo *Tpeak-Tend* em Indivíduos com Espessura Aumentada do Tecido Adiposo Epicárdico”, publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia em dezembro de 2015. Os autores tinham como objetivo investigar a relação entre tecido adiposo epicárdico (TAE) e repolarização ventricular. Eles demonstraram algumas anormalidades na repolarização ventricular evidenciadas na eletrocardiografia de pacientes com aumento da espessura do TAE. Gostaríamos de agradecer Kaplan et al.<sup>1</sup> por seu excelente esforço neste trabalho. Gostaríamos também de compartilhar alguns comentários.

A medição ecocardiográfica do TAE é uma modalidade de imagem frequentemente utilizada, por apresentar vantagens como facilidade, reprodutibilidade, baixo-custo, disponibilidade e ausência de radiação. Contudo, esta modalidade apresenta dificuldades técnicas que podem afetar a interpretação dos resultados do estudo.<sup>2</sup> Primeiramente, a ecocardiografia bidimensional proporciona uma medição linear do TAE. Considerando-se que o TAE é uma estrutura tridimensional, a ecocardiografia bidimensional mede a espessura do TAE apenas parcialmente, e não nos dá o volume preciso do TAE. Em segundo lugar, é difícil obter janelas acústicas claras com ecocardiografia em indivíduos

obesos. Além disso, a variabilidade intra e interobservador fraca em comparação à ressonância magnética cardíaca ou à tomografia computadorizada, ainda é um problema. Ademais, um ultra-sonografista desatento pode medir a efusão pericárdica, ou espessura do tecido adiposo pericárdico, em vez do TAE.<sup>2</sup> Finalmente, o TAE pode sofrer alterações com o posicionamento supino ou lateral durante a ecocardiografia.<sup>3</sup> No estudo de Kaplan et al.,<sup>1</sup> a medição do TAE foi feita perpendicularmente na parede livre do ventrículo direito na diástole final, na vista paraesternal do eixo longo em três ciclos cardíacos. Acreditamos que a medição poderia ter sido feita na vista paraesternal do eixo curto, além da vista do eixo longo, e que o valor médio das medições poderia ser calculado subsequentemente. Desta forma, poderíamos maximizar o percentual de precisão da medição do TAE.<sup>2,3</sup> Ademais, as medições feitas na sístole e diástole final ao mesmo tempo poderiam ter tornado este estudo mais valioso para futuros pesquisadores.<sup>4</sup>

Hoje em dia, a ressonância magnética é o padrão ouro para avaliação do tecido adiposo visceral, e a tomografia computadorizada pode medir o TAE e seu volume mais precisamente do que a ecocardiografia.<sup>5</sup> Teria sido extremamente útil a adição de ressonância magnética para avaliar o TAE para definir o papel de sua espessura em anormalidades na repolarização ventricular, o que é de grande importância prognóstica.

### Palavras-chave

Pericárdio; Tecido Adiposo; Eletrocardiografia; Arritmias Cardíacas / etiologia; Valores de Referência; Ecocardiografia; Imagem por Ressonância Magnética / tendências.

#### Correspondência: Mustafa GULGUN, MD •

Gulhane Education and Research Hospital, Pediatric Cardiology. CEP 06018, Ankara-Turquia

E-mail: mgulgun@gata.edu.tr, mustafagulgun@yahoo.com

Artigo recebido em 29/06/16, revisado em 04/07/16, aceito em 26/08/16

DOI: 10.5935/abc.20160167

### Referências

1. Kaplan O, Kurtoglu E, Nar G, Yasar E, Gozubuyuk G, Dogan C, et al. Evaluation of electrocardiographic T-peak to T-end interval in subjects with increased epicardial fat tissue thickness. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(6):566-72.
2. Mita N, Kuroda M, Saito S, Miyoshi S. Effect of lateral body position on transthoracic echocardiography images and the association with patient characteristics: a prospective observational study. *Ann Card Anaesth.* 2015;18(3):299-305.
3. Eroglu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol.* 2015;15(5):416-9.
4. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163-8.
5. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J.* 2016 Mar 1. [Epub ahead of print].

### Carta-resposta

Agradecemos aos autores por seu interesse em nosso artigo. Primeiramente, concordamos, em parte, com sua afirmação de que a ecocardiografia bidimensional mede a espessura do tecido adiposo epicárdico (TAE) apenas parcialmente, e não nos dá o volume preciso do TAE. Todavia, a avaliação ecocardiográfica tridimensional do TAE é um método demorado com baixo custo-benefício. Portanto, utilizamos um método simples, reproduzível e de alta disponibilidade, conforme descrito por Iacobellis et al.<sup>1</sup> Além disso, em nosso estudo, medições do eixo longo e curto foram calculadas, mas janelas acústicas claras e confiáveis foram observadas nas vistas do eixo longo. Quando comparamos vistas do eixo curto e longo em nosso estudo, vimos que as medições do TAE mostravam-se similares; por isso usamos as vistas do eixo longo. Esses achados estão alinhados com aqueles de um estudo prévio, em que observou-se que medições do eixo longo e curto foram similares.<sup>2,3</sup> Em segundo lugar, os autores afirmam que é difícil obter janelas acústicas claras em indivíduos obesos. Todo clínico sabe que indivíduos obesos não são bons candidatos para avaliações com ecocardiografia bi ou tridimensional. Porém, nossos pacientes estavam acima do peso, mas não eram obesos, considerando-se que a média de IMC em nosso estudo foi de 28 kg/m<sup>2</sup>.

Qualquer participante que não apresentasse uma clara janela acústica foi excluído do estudo, conforme citado na seção de Métodos. Além disso, os autores afirmam que a variabilidade intra e interobservador fraca, em comparação à ressonância magnética cardíaca (MRI) ou tomografia computadorizada (TC) ainda pode ser um problema. Não utilizamos as técnicas de MRI e TC, e a variabilidade intra e interobservador pode ser um problema em qualquer estudo. Finalmente, os autores dizem que um ultra-sonografista desatento pode medir a efusão pericárdica em vez do TAE, e que o TAE pode sofrer alterações com o posicionamento supino ou lateral durante a ecocardiografia. O ultra-sonografista em nosso estudo era um cardiologista com expertise em ecocardiografia. Além disso, a avaliação padrão para ecocardiografia é o eixo paraesternal na posição decúbito lateral esquerdo; e para TC e MRI, é a posição supina. Portanto, não é importante que o TAE pode mudar devido ao posicionamento supino ou lateral, contanto que um método padronizado seja usado para qualquer medição por qualquer método.

**Özgür Kaplan**  
**Ertugrul Kurtoglu**

### Referências

1. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163-8.
2. Eroglu S, Sade LE, Yildirir A, Demir O, Müderrisoğlu H. Association of epicardial adipose tissue thickness by echocardiography and hypertension. *Türk Kardiyol Dem Ars.* 2013;41(2):115-22.
3. Eroglu S, Sade LE, Yildirir A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(3):211-7.

---

## Calendário

---

### **AHA Scientific Sessions 2016**

12 a 16 de novembro de 2016

New Orleans (EUA)

[http://professional.heart.org/professional/General/UCM\\_429070\\_See-You-Next-Year.jsp#.VmWFeliDGko](http://professional.heart.org/professional/General/UCM_429070_See-You-Next-Year.jsp#.VmWFeliDGko)

### **III Congresso Rondoniense de Cardiologia e 8º Simpósio de Hipertensão Arterial Sistêmica**

24 a 26 de novembro de 2016

Porto Velho (RO)

<http://sociedades.cardiol.br/ro/>

### **23º Congresso do Departamento de Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardiovascular da SBC (Derc)**

1 a 3 de dezembro de 2016

Rio de Janeiro (RJ)

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

### **Congresso da Associação Brasileira do Sono**

2 e 3 de dezembro

São Paulo (SP)

<http://sono2016.com.br/site/>

### **International Society of Cardiomyopathies and Heart Failure - ISCHF Congress 2016**

2 a 4 de dezembro de 2016

Japão (JP)

<http://www.npo-apacvd.jp/ischf2016/>

Vol. 107, Nº 6, Dezembro 2016

## Eletrocardiografia

### Valor Prognóstico de um Novo Marcador da Repolarização Ventricular em Pacientes Cirróticos

Angelo Antunes Salgado, Paulo Roberto Benchimol Barbosa, Alinne Gimenez Ferreira, Camila Aparecida de Souza Segrégio Reis, Carlos Terra

## Exercício

### Testosterona e Exercício Voluntário, Individualmente ou em Conjunto, Aumentam a Ativação Cardíaca de AKT e ERK1/2 em Ratos Diabéticos

Leila Chodari, Mustafa Mohammadi, Gisou Mohaddes, Mohammad Reza Alipour, Vajiheh Ghorbanzade, Hassan Dariushnejad, Shima Mohammadi

## Tilt Test

### Análise da Variabilidade de Frequência Cardíaca antes e durante o Teste de Inclinação em Pacientes com Síncope Vasovagal Tipo Cardioinibitória

Cláudia Madeira Miranda e Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

## Artigo de Revisão

### Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial: Foco na América Latina

Ayrton R. Massaro e Gregory Y. H. Lip

CONGRESSO DA SBC

*Virtual*



[www.congressovirtual.com.br](http://www.congressovirtual.com.br)

**Assista às principais  
palestras em seu computador  
ou aparelhos móveis!**

Conteúdo do 71º Congresso disponível a partir do  
primeiro trimestre de 2017

***EM BREVE NO AR***



# Conheça as Publicações Científicas da SBC!



## NOVIDADE!

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



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

