



# Revista HCPA



Fundação Médica  
do Rio Grande do Sul

Fundação de Apoio ao  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

## VOLUME 25 (3)

### EDITORIAIS

- Inovação e renovação ..... 3  
Sandra Pinho Silveiro
- Número temático - Cardiologia ..... 4  
Flávio Danni Fuchs, Jorge Pinto Ribeiro

### ARTIGOS ESPECIAIS

- Inflamação subclínica, obesidade, diabetes e  
doenças relacionadas ..... 5  
Bruce B. Duncan, Michael Schmidt Duncan, Maria Inês Schmidt
- Avaliação de síndrome coronariana aguda em  
serviço de emergência ..... 17  
Carisi Anne Polanczyk
- O polimorfismo 894G>T do gene da óxido nítrico sintase  
endotelial e sua associação com doença coronária ..... 25  
Germán Iturry-Yamamoto, Alexandre C. Zago, Waldomiro C.  
Manfroí, Alcides J. Zago
- Manejo contemporâneo da cardiopatia isquêmica:  
novos marcadores de risco, adesão às medidas  
terapêuticas e custos do tratamento ..... 29  
Ricardo Stein, Rodrigo Antonini Ribeiro, Anderson Donelli da  
Silveira, Carisi Anne Polanczyk
- Hipertensão arterial sistêmica: prevalência e  
mecanismos fisiopatogênicos ..... 36  
Flávio Danni Fuchs, Renan Stoll Moraes, Miguel Gus, Guido  
Aranha Rosito, Sandra Costa Fuchs, Leila Beltrami Moreira
- Hipertensão arterial sistêmica: estudos diagnósticos ..... 41  
Flávio Danni Fuchs, Miguel Gus, Gerson Nunes, Marcelo Maestri,  
Mário Wiehe, Elton Ferlin, Sandra Costa Fuchs, Leila Beltrami  
Moreira
- Hipertensão arterial sistêmica: estudos terapêuticos ..... 46  
Flávio Danni Fuchs, Miguel Gus, Leila Beltrami Moreira
- Remodelamento ventricular pós-infarto do miocárdio:  
conceitos fundamentais e perspectivas emergentes ..... 52  
Luís E. P. Rohde
- Mecanismos patogênicos, função ventricular e  
biópsia endomiocárdica na miocardiopatia dilatada ..... 60  
Beatriz Piva e Mattos
- Perfil imunoinflamatório no *contínuum* da insuficiência  
cardíaca ..... 65  
Nadine Clausell
- Avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca  
baseada em evidência ..... 71  
Luís Beck da Silva

- Avaliação da função diastólica ventricular  
esquerda na insuficiência renal crônica: ênfase  
no ecocardiograma por Doppler pulsado tecidual ..... 76  
Valéria Centeno de Freitas, Luiz Carlos Danzmann, Marco Torres

- Uma reflexão sobre a busca da viabilidade miocárdica na  
disfunção ventricular e o papel do eco-estresse farmacológico ..... 85  
Marco Antonio Rodrigues Torres

- Intervenções de enfermagem em pacientes com  
cardiopatia: métodos e avaliação de eficácia em  
pacientes com insuficiência cardíaca ..... 95  
Eneida R. Rabelo, Graziella B. Aliti, Fernanda B. Domingues,  
Solange Braun

- Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de  
investigação do sistema nervoso autônomo em condições  
fisiológicas e patológicas ..... 99  
Ruy Silveira Moraes Filho, Jorge Pinto Ribeiro

- Limiares metabólicos e ventilatórios durante o exercício:  
aspectos fisiológicos, metodológicos e clínicos ..... 107  
Jorge Pinto Ribeiro

- Eletrofisiologia cardíaca: contribuições para  
o conhecimento atual ..... 116  
Leandro Ioschpe Zimerman, Claudio M. Medeiros

- Transtornos respiratórios do sono e cardiopatia ..... 120  
Denis Martinez, Sandro Cadaval Gonçalves, Flávio Danni Fuchs

### IMAGENS DIAGNÓSTICAS

- Caso da Unidade de Hemodinâmica do Serviço de  
Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre ..... 129  
Marco Wainstein

### PRÊMIO NOBEL DE MEDICINA

- Prêmio Nobel: o criador, o prêmio e os laureados ..... 131  
Rosa Lúcia Vieira Maidana, Lucas Ávila Chagas, Sandra Pinho  
Silveiro

- Helicobacter pylori*: da sua descoberta ao Prêmio Nobel de  
Medicina de 2005 ..... 136  
Carlos F. Francesconi, Luiz Edmundo Mazzoleni

- RESUMOS DE DISSERTAÇÕES DE MESTRADO  
DEFENDIDAS EM 2004 ..... 141

- RESUMOS DE TESES DE DOUTORADO  
DEFENDIDAS EM 2004 ..... 146

- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO ..... 149

- GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION ..... 153

- ÍNDICE REMISSIVO ..... 157

Revista HCPA - Volume 25 (3) - Dezembro 2005

International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575  
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob nº 195 no livro B, n. 2  
Indexada no LILACS

A correspondência deve ser encaminhada para: Editor da Revista HCPA - Largo Eduardo Zaccaro Faraco - Rua Ramiro Barcelos, 2350  
90035-903 - Porto Alegre, RS - Tel. +55-51-2101.8526 - www.hcpa.ufrgs.br

**REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

*Este periódico é um órgão de divulgação científica e tecnológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, área hospitalar e de saúde pública para a Faculdade de Medicina e a Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

A REVISTA HCPA É PRODUZIDA E DISTRIBUÍDA SOB A RESPONSABILIDADE DA FUNDAÇÃO MÉDICA

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

Presidente:  
Prof. SÉRGIO PINTO MACHADO

Vice-Presidente Médico:  
Prof. AMARILIO VIEIRA DE MACEDO NETO

Vice-Presidente de Administração:  
Prof. FERNANDO ANDREATTA TORELLY

Coordenadora do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação:  
Profa. NADINE CLAUSELL

Coordenadora do Grupo de Enfermagem:  
Profa. ANA MARIA MULLER DE MAGALHÃES

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Reitor:  
Prof. JOSÉ CARLOS FERRAZ HENNEMANN

**FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Diretor:  
Prof. MAURO ANTONIO CZEPIELEWSKI

**ESCOLA DE ENFERMAGEM DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Diretora:  
Profa. IDA DE FREITAS XAVIER

**REVISTA HCPA - EXPEDIENTE**

**Editora:**  
Profa. Sandra Pinho Silveiro

**Editores Anteriores:**  
Prof. Nilo Galvão - 1981 a 1985  
Prof. Sérgio Menna Barreto - 1986 a 1992  
Prof. Luiz Lavinsky - 1993 a 1995  
Prof. Eduardo Pandolfi Passos - 1996 a 2003

**Comissão Editorial Nacional:**  
Prof. Alceu Migliavacca (RS)  
Prof. André F. Reis (SP)  
Profa. Carísi Anne Polanczyk (RS)  
Prof. Claudio Kater (SP)

Prof. Elvino Barros (RS)  
Profa. Helena von Eye Corleta (RS)  
Prof. Hugo Oliveira (RS)  
Profa. Joíza Lins Camargo (RS)  
Prof. Jorge Luiz Gross (RS)  
Prof. José Roberto Goldim (RS)  
Prof. Leandro Ioschpe Zimerman (RS)  
Prof. Luís Henrique Canani (RS)  
Prof. Luiz Roberto Stigler Marczyk (RS)  
Prof. Marcelo Goldani (RS)  
Profa. Nadine Clausell (RS)  
Prof. Sérgio Pinto Ribeiro (RS)  
Profa. Themis Reverbel da Silveira (RS)

**Comissão Editorial Internacional:**  
Prof. Décio Eizirik (Bélgica)  
Prof. Gilberto Velho (França)

**Apoio Administrativo:**  
Rosa Lúcia Vieira Maidana

**Indexação/Índice:**  
Romilda A. Teofano

**Revisão de textos:**  
Scientific Linguagem/Editora Fractal

**Editoração eletrônica:**  
Isabel Kubaski

**Impressão:**  
Calábria Artes Gráficas (600 exemplares)

Revista HCPA / Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. - Vol. 1, n. 1 (1981) - . - Porto Alegre : Fundação Médica do Rio Grande do Sul, 1981- . .  
---v.

Quadrimestral.

Algumas edições têm os títulos: Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ou Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Disponível online a partir de 2002 no endereço  
<http://www.hcpa.ufrgs.br/Default.asp?Acao=Institucional&codigoopcao=870&spagina=317&GSysCodigoConexao=>  
ISSN 0101-5575

1. Medicina 2. Periódico I. Hospital de Clínicas de Porto Alegre II. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Revista HCPA - Volume 25 (3) - Dezembro 2005  
International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575  
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob nº 195 no livro B, n. 2  
Indexada no LILACS

A correspondência deve ser encaminhada para: Editor da Revista HCPA – Largo Eduardo Zaccaro Faraco – Rua Ramiro Barcelos, 2350  
90035-903 – Porto Alegre, RS – Tel. +55-51-2101.8526 – [www.hcpa.ufrgs.br](http://www.hcpa.ufrgs.br)

## INOVAÇÃO E RENOVAÇÃO

Com a valiosa colaboração do Serviço de Cardiologia, a publicação da *Revista HCPA* coloca-se no prazo correto no ano de 2005. Essa proveitosa contribuição inclui artigos especiais que, além de descrever a situação atual de funcionamento e produção do serviço, oferecem posições definidas e diretrizes para o estabelecimento de diagnóstico e conduta nas áreas mais importantes da cardiologia.

Neste volume, introduzimos a seção que descreverá anualmente o Prêmio Nobel de Medicina, com um artigo que faz menção aos pesquisadores australianos Warren e Marshall, ganhadores do Nobel de 2005, que relacionaram o *Helicobacter pylori* a úlcera péptica e gastrite.

Graças à contribuição crescente da comunidade da área da saúde, para o próximo ano já recebemos material científico significativo, sempre com a prestimosa colaboração dos revisores, de forma que já temos arquitetada grande parte dos volumes a serem publicados no ano de 2006. Assim, com a intenção principal de ser o veículo de divulgação da produção científica da nossa FAMED e HCPA e demais comunidades locais, almejamos um ano vindouro repleto de publicações para todos!

Sandra Pinho Silveiro  
Editora

## NÚMERO TEMÁTICO - CARDIOLOGIA

O Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem suas origens nas Enfermarias de Cardiologia da Santa Casa de Misericórdia. Sob a liderança do Prof. Eduardo Faraco, em particular na Enfermaria 38, desenvolvia-se, paralelamente a ensino e assistência de alto nível, pesquisa de ponta em doença cardiovascular, da qual resultaram publicações de artigos em periódicos de alto impacto, tais como *Journal of Clinical Investigation*, *Circulation* e *Circulation Research*.

A reconstrução dessa experiência no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi complexa, porém bem-sucedida. Em conjunto com o Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia, criado em meados dos anos 70, o serviço agregou progressivamente médicos pesquisadores com produção científica original e continuada. Hoje, o Serviço de Cardiologia conta com 20 doutores, que realizam pesquisa em todos os níveis, desde o modelo animal até a investigação clínica e epidemiológica. No ano de 2004, esses pesquisadores publicaram 31 artigos em periódicos internacionais e outros tantos em periódicos nacionais. Este fascículo da *Revista HCPA* apresenta uma coletânea de trabalhos que resumem as principais linhas de pesquisa do serviço. Com esta oportunidade de divulgação oferecida pela editoria do periódico, o Serviço de Cardiologia demonstra o atendimento de um de seus objetivos institucionais, qual seja o de promover a produção do conhecimento aliada à formação de profissionais qualificados em um ambiente de atenção à saúde de excelência.

*Flávio Dammi Fuchs*

*Chefe do Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS*

*Jorge Pinto Ribeiro*

*Chefe da Unidade de Métodos Não-Invasivos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS*

## INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA, OBESIDADE, DIABETES E DOENÇAS RELACIONADAS

*SUBCLINICAL INFLAMMATION, OBESITY, DIABETES AND RELATED DISEASES*

Bruce B. Duncan, Michael Schmidt Duncan, Maria Inês Schmidt

### RESUMO

Um estado de inflamação crônica subclínica, originado de uma dieta pró-inflamatória, do sedentarismo e de insultos intra-uterinos, entre outros fatores, está associado ao desenvolvimento do diabetes e de doenças cardiovasculares. Esse processo é mediado, em parte, pelo estresse oxidativo e por citocinas pró-inflamatórias, que interferem nos mecanismos de sinalização da insulina. A obesidade contribui para esse processo, uma vez que o tecido adiposo é hoje compreendido como um órgão secretor de produtos e mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6) e o componente 3 do complemento (C3), e anti-inflamatórios, como a adiponectina. Outros fatores envolvidos são a alteração funcional do sistema nervoso autônomo e do sistema neuroendócrino, em resposta ao estresse. A insulina, em condições normais, apresenta efeitos antiinflamatórios. A resistência à insulina, uma vez presente, interromperia as ações inibitórias da insulina contra a inflamação, favorecendo também a manutenção do estado inflamatório crônico. Uma melhor compreensão do papel do sistema imune inato na fisiopatologia da síndrome metabólica, do diabetes, da hipertensão e da doença cardiovascular, assim como das causas da ativação crônica desse sistema, deve levar a importantes avanços na predição, na prevenção e no manejo clínico dessas doenças.

**Unitermos:** Diabetes melito, inflamação, obesidade, síndrome metabólica.

### ABSTRACT

A state of chronic subclinical inflammation, derived in large part from a proinflammatory diet coupled with a sedentary lifestyle, and influenced by intrauterine insults, is associated with the development of diabetes and cardiovascular diseases. This process is to a large degree mediated by oxidative stress and proinflammatory cytokines, which interfere with insulin-signaling mechanisms. Obesity contributes to this process, as it is known that the adipose tissue secretes proinflammatory products and mediators, such as interleukin-6 and complement C3, as well as anti-inflammatory ones, such as adiponectin. Other factors involved include functional alterations in the autonomic nervous and neuroendocrine systems in response to stress. Insulin, under normal conditions, has anti-inflammatory effects. Insulin resistance, once present, blocks such anti-inflammatory actions, thus favoring the maintenance of chronic subclinical inflammation. A better understanding of the role of the innate immune system in the pathophysiology of the metabolic syndrome, diabetes, hypertension and cardiovascular disease, as well as of the causes of its chronic activation, should result in important advances in the prediction, prevention and clinical management of these diseases.

**Key words:** Diabetes mellitus, inflammation, obesity, metabolic syndrome.

## INTRODUÇÃO

Os mecanismos de adaptação associados à nossa sobrevivência na escala evolutiva parecem hoje nos predispor a obesidade, diabetes, doença cardiovascular e outras doenças crônicas. Segundo essa teoria, descendemos de sobreviventes selecionados por expressar genes eficientes na carência de alimentos e na defesa contra infecções e outras agressões externas, mas prejudiciais na fartura alimentar e sedentarismo crônicos. Da mesma forma, a sobrevivência na vida uterina dependeria da capacidade de expressar genes poupadores de energia e hábeis no enfrentamento de infecções. A interação desses genes com o ambiente de nossa época – alimento industrializado, transporte mecanizado – resultaria em um complexo metabólico e vascular propício ao desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares, conhecido hoje como síndrome metabólica (1).

## INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA: CONCEITOS E FONTES

O estado de inflamação crônica subclínica é caracterizado por elevações em marcadores inflamatórios, que vão desde leucócitos até reagentes de fase aguda, como proteína C reativa (PCR) e ácido siálico. Esse estado é produzido basicamente por mecanismos moleculares da imunidade inata, um sistema redundante e pleiotrópico, filogeneticamente muito antigo. Em nível intracelular, a imunidade inata é regulada por sistemas de sinalização pró-inflamatória, como aqueles que envolvem o fator nuclear kappa B (NFkB), a proteína ativadora 1 (AP-1) e sistemas de sinalização anti-inflamatória correspondentes baseados em fatores nucleares, como o receptor do ativador de proliferação de peroxissomos gama (PPAR- $\gamma$ ). Fora da célula, citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a IL-6, transmitem os sinais inflamatórios. Essa diátese pró-inflamatória pode ter início nos primeiros anos de vida e está presente em uma fração importante das crianças, especialmente nas obesas (2).

Embora a busca inicial por estímulos inflamatórios tenha se centrado em infecções crônicas, causadas por agentes como *Chlamydia pneumoniae*, as evidências atuais mostram que hábitos alimentares provavelmente são a fonte mais importante. Certos elementos da dieta, aparentemente pró-aterogênicos, como ácidos graxos trans (3) e carga glicêmica elevada (4), são pró-inflamatórios, enquanto que outros, aparentemente anti-aterogênicos, como os ácidos graxos poliinsaturados n-

3 e n-6, são anti-inflamatórios (5). Outros componentes da dieta, os chamados produtos avançados da glicação (AGE, na sigla em inglês) (6), também geram inflamação sistêmica clinicamente relevante (7).

A ingestão de alimentos em geral e, particularmente, a ingestão alimentar excessiva geram estresse oxidativo. Isso, por sua vez, estimula mediadores da inflamação (8). Por exemplo, uma carga de 75 g de glicose mais 75 g de lipídios duplica o estresse oxidativo mensurável na linha de base e aumenta os níveis da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), da molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) e da e-selectina em aproximadamente 25 a 50% (9).

Uma fração importante desse estresse oxidativo é gerado nas mitocôndrias. O suprimento excessivo de energia a essas organelas leva ao desacoplamento da cadeia transportadora de elétrons, com a liberação de superóxido (10,11). Indivíduos com pior atividade oxidativa mitocondrial parecem apresentar maior risco de indução de estresse oxidativo, resultando em efeitos adversos, não apenas em termos de resistência à insulina, mas possivelmente no funcionamento das células beta (12). Existem também outros mecanismos moleculares relacionando a ingestão energética com o aumento no estresse oxidativo (13).

Por que um mecanismo aparentemente indesejável como esse estaria associado à alimentação, que é tão essencial à vida? É possível especular que, até os segundos mais recentes do relógio evolutivo, a alimentação era um ato arriscado, pois os alimentos poderiam estar contaminados com microorganismos. Assim, essa resposta inflamatória faz sentido teleologicamente. Portanto, o ato de ingerir alimentos se traduz em uma afinada balança entre, por um lado, a defesa contra microorganismos e, por outro, a ingestão da energia necessária para a sobrevivência. Em nível molecular, isso se traduz em um balanço entre uma resposta inflamatória que inibe o metabolismo usual da energia dos alimentos e uma resposta de absorção plena, envolvendo a livre ação da insulina e o antagonismo dessa resposta inflamatória (2). A força desse antagonismo é demonstrada pelo fato de que uma injeção em quantia subletal de lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos resulta, em horas, em dramáticas mudanças no nível de expressão de aproximadamente 7% dos genes desses animais, sendo que, dos que apresentam funções conhecidas, a maioria está envolvida em processos de defesa, metabolismo e sinalização (14). Quando esses mecanismos de estresse oxidativo e inflamação operam no contexto dos estilos de vida modernos, a ingestão calórica excessiva, especialmente de alimentos com elevado índice glicêmico, sobrecarrega esses mecanismos adaptativos. Abordagens nutricionais, como a dieta

mediterrânea (15) e a limitação voluntária da ingestão calórica (16), produzem um perfil inflamatório e metabólico saudável. Da mesma forma, a acarbose, que retarda a absorção de carboidratos, previne não apenas o desenvolvimento de diabetes, como também o de hipertensão e infarto agudo do miocárdio (17). Outros fatores identificados em estudos epidemiológicos, como antidiabéticos e antiateroscleróticos, aumento da atividade física (18) e ingestão moderada de álcool (19), também reduzem a inflamação.

Insultos intra-uterinos, denominados programação fetal, também foram relacionados ao diabetes, à doença cardiovascular e à síndrome metabólica (20). Parece lógico especular que a estimulação da imunidade inata em um período crítico do desenvolvimento fetal, pela desnutrição ou por outro estresse, pode programar uma diátese pró-inflamatória com efeitos duradouros (21,22). Além disso, restrição do crescimento intra-uterino resulta em um recém-nascido com maior fração de massa gorda (23).

## INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA

Na presença de condições inflamatórias agudas, como sepse, trauma cirúrgico e lesão muscular, há um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6), que, por sua vez, ativam vias de sinalização inflamatória em adipócitos, células musculares e hepatócitos. O mesmo efeito é obtido na presença de endotoxinas (LPS) (24).

O tratamento *in vivo* com citocinas ou endotoxinas reduz a capacidade da insulina de mediar a entrada de glicose nas células do tecido musculoesquelético, o que constitui forte evidência da participação dessas moléculas na resistência à insulina no músculo, associada à inflamação aguda sistêmica. Os mecanismos que levam as citocinas a induzir resistência à insulina foram alvo de intensa investigação nos últimos anos. Estudos pioneiros conduzidos por Hotamisligil et al. demonstraram, em 1994, que o TNF- $\alpha$  inibe a fosforilação insulino-mediada da tirosina no receptor da insulina e do substrato do receptor da insulina 1 (IRS-1), sendo que este último mecanismo se dá pela fosforilação da serina no IRS-1. A fosforilação da serina inibe a ativação, pelo IRS-1, da fosfatidilinositol-3-quinase, um evento-chave na translocação dos transportadores GLUT-4 para a superfície celular (24).

Alguns mediadores inflamatórios fazem interface com a sinalização da insulina. Um mediador central nesse processo parece ser o NFkB. O NFkB é um fator de transcrição nuclear com importantes efeitos pró-

inflamatórios. Sua liberação e translocação para o núcleo da célula envolvem a ação da I $\kappa$ B quinase (IKK). Trabalhos recentes apóiam a hipótese de que o IKK também induz a fosforilação de resíduos de serina no IRS-1, constituindo um potencial elo de ligação entre inflamação e resistência à insulina associada à obesidade (24). Citocinas pró-inflamatórias induzem a ação da IKK. O tratamento com doses altas de salicilatos inibe a ação da IKK e reduz a glicemia em pacientes com diabetes. O TNF- $\alpha$  e os ácidos graxos livres são também potentes ativadores das MAP-quinases, como a c-Jun amino-terminal quinase (JNK). A JNK estimula o complexo regulador nuclear da AP-1, outro grande macro-regulador da atividade pró-inflamatória. Em dois modelos diferentes de obesidade em ratos, a atividade da JNK está elevada na obesidade, e a ausência da molécula JNK1 resulta em diminuição da adiposidade, aumento da sensibilidade à insulina e melhora na sinalização do receptor da insulina. Esses dados apóiam a hipótese de que a JNK1 é também um mediador no elo entre obesidade e resistência à insulina (24).

Além desses dois mediadores, outros mecanismos para a resistência à insulina induzida por citocinas foram propostos recentemente (25,26) e são discutidos em recente revisão (24). Tendo em vista a natureza pleiotrópica e redundante do sistema imune inato e o imperativo biológico da sobrevivência em que é necessário modificar o metabolismo para ajudar a combater agressores externos, não é de se surpreender que haja múltiplas interfaces intracelulares entre insulina e mediadores pró-inflamatórios.

## INSULINA COMO HORMÔNIO ANTIINFLAMATÓRIO E RESISTÊNCIA À INSULINA COMO ESTADO PRÓ-INFLAMATÓRIO

Um conceito fundamental para compreender o paradigma inflamatório do diabetes e das doenças cardiovasculares é a oposição entre as ações, por um lado, da insulina, e, por outro, dos elementos pró-inflamatórios da imunidade inata. A insulina é um dos reguladores-mestres do metabolismo na ausência de ameaças à integridade do organismo. É responsável pelo crescimento, desenvolvimento e preparação do organismo para períodos futuros de dificuldades. Por sua vez, o NFkB, a AP-1 e o transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT) são exemplos de reguladores-mestres das defesas do organismo.

Dandona et al. (27) propuseram, com base em evidências crescentes de estudos em nível molecular e celular, que a insulina é um potente hormônio

antiinflamatório e que a resistência à insulina é um estado pró-inflamatório. Essa idéia é consistente com achados de grandes ensaios clínicos que mostraram melhora no desfecho após terapia de infusão de insulina em pacientes com infarto agudo do miocárdio na era anterior ao uso disseminado de estatinas e também em pacientes em estados graves (2).

## INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA E OBESIDADE

Os mecanismos que associam a obesidade às suas complicações crônicas ainda não estão esclarecidos. Dois novos paradigmas para explicar as complicações crônicas da obesidade podem estar associados a mecanismos inflamatórios, como descritos a seguir.

### Tecido adiposo como órgão secretor

Este paradigma vê o tecido adiposo como um órgão secretor de produtos e mediadores inflamatórios. Alguns deles são secretados na corrente sanguínea, como a IL-6, a leptina e a adiponectina, enquanto que outros, como o TNF- $\alpha$ , parecem exercer seus efeitos de forma autócrina ou parácrina. Novos produtos do tecido adiposo continuam sendo descritos, como o C3, a proteína estimuladora de acilação (ASP), o fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), a proteína ligadora ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP), a proteína sérica amilóide A, o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), a leptina, a adiponectina e a visfatina, para citar apenas alguns (2,28).

É interessante ressaltar que grande parte desse padrão expandido de expressão do tecido adiposo assemelha-se ao padrão humoral da resposta de fase aguda. A obesidade, assim, poderia ser caracterizada como uma obesite, ou seja, uma reação inflamatória crônica e branda no tecido adiposo, semelhante à reação clássica de fase aguda.

A semelhança de funções entre macrófagos e adipócitos exerceu um significado especial ao longo da evolução animal. Na verdade, o tecido adiposo evoluiu como órgão do sistema imune inato, provavelmente pelo fato de os adipócitos constituírem uma fonte energética imediata para alimentar a resposta imunológica (29).

Entender por que essas células exercem forte influência patológica no *Homo sapiens* dos séculos XX e XXI é crucial para compreender e controlar a epidemia atual de muitas doenças crônicas. Mesmo sem poder dar um quadro preciso de suas inter-relações, alguns fatos

são nítidos: os pré-adipócitos podem atuar como macrófagos; a atividade secretora pró-inflamatória dos adipócitos aumenta na obesidade; a expressão de um padrão predominantemente pró-inflamatório parece ocorrer principalmente em adipócitos de maior tamanho (30). A infiltração de macrófagos no tecido adiposo de pessoas obesas provavelmente participa desse processo (31). Foi sugerido recentemente que o fator inibidor da migração de macrófagos poderia ser o mediador dessa infiltração (32).

### Deposição ectópica de gordura

Sob esse paradigma, quando não é possível expandir a massa de gordura fisiologicamente através da proliferação e diferenciação de novos adipócitos para acomodar um balanço energético positivo, a gordura deposita-se em sítios ectópicos, como o músculo esquelético, o fígado e as células  $\beta$  do pâncreas (30). Sabe-se, por exemplo, que o conteúdo lipídico intramiocelular apresenta forte correlação com a resistência à insulina (33). Da mesma forma, o conteúdo lipídico do pâncreas está associado à disfunção das células  $\beta$ . Esse processo patológico é conhecido como lipotoxicidade.

Fatores que protegeriam o organismo dessa deposição ectópica de gordura são a adiponectina, a leptina e o exercício físico. O mecanismo proposto seria a ativação do AMPK (proteína quinase ativada pelo AMP), um mecanismo filogeneticamente muito antigo de regulação do balanço energético intracelular (34), que, por ser ativado por citocinas como a leptina e a adiponectina, provavelmente reflete também a interface metabolismo-imunidade inata.

Não se sabe por que os adipócitos deixam de se proliferar e diferenciar, permitindo sua hipertrofia e a deposição ectópica de gordura. Estudos recentes sugerem que algumas moléculas pró-inflamatórias, como a angiotensina e o TNF- $\alpha$ , apresentam importantes efeitos anti-proliferativos. Por outro lado, o aumento da expressão do PPAR- $\gamma$ , que apresenta efeitos antiinflamatórios, favorece a diferenciação e a proliferação de adipócitos (2). O entendimento da seqüência desses eventos no desenvolvimento da obesidade poderá indicar o caminho mais eficaz para o tratamento da obesidade e o controle de sua epidemia.

## INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE

Russel Ross, um expoente antigo e persistente da hipótese de que a aterosclerose é um processo inflamatório, sintetizou as evidências a favor dessa



hipótese: “as lesões ateroscleróticas representam uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas, melhor caracterizadas, no seu conjunto, como uma doença inflamatória” (35). Revisões recentes têm ampliado essa visão (36,37).

Estudos epidemiológicos prospectivos demonstram de forma consistente que marcadores inflamatórios predizem o desenvolvimento de eventos cardíacos (38). Dentre esses marcadores, o que mais vem recebendo atenção é a PCR. No entanto, como visto mais adiante, mecanismos inflamatórios também estão por trás da síndrome metabólica. Dessa forma, os processos causais de seus componentes, por exemplo, da hipertensão, poderiam ser considerados também, indiretamente, consequência da inflamação.

### INFLAMAÇÃO E DIABETES

Em 1998, Pickup & Crook observaram que níveis elevados de vários marcadores inflamatórios estavam associados com anormalidades clínicas e bioquímicas do diabetes e questionaram se o diabetes não seria uma doença do sistema imune inato (2).

Com o reconhecimento do papel da inflamação na aterosclerose e de que citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  causam resistência à insulina, investigamos o papel da inflamação na etiopatogenia do diabetes tipo 2 no estudo ARIC. As análises demonstraram que um estado inflamatório brando e crônico não apenas está presente, mas precede e prediz o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Após ajustes para múltiplos fatores de risco para o diabetes, como índice de massa corporal (IMC) e razão cintura-quadril, os indivíduos com contagem de leucócitos no quartil superior tinham um risco 50% maior de desenvolver diabetes (RR = 1,5; IC 95% 1,3-1,8) (39).

Desde esse estudo, como pode ser visto na tabela 1, foram publicados vários outros investigando marcadores inflamatórios em diferentes populações de diferentes partes do mundo, corroborando os achados iniciais ao demonstrar associações prospectivas entre diabetes e leucócitos, PCR, IL-6, gamaglobulina e PAI-1. Mais recentemente, foi demonstrado que níveis baixos de adiponectina, um importante produto secretado pelos adipócitos, com efeitos antiinflamatórios e de sensibilização da insulina, entre outros, estavam associados a um maior risco de desenvolver diabetes (2).

### INFLAMAÇÃO E HIPERTENSÃO

Estudo recente sugere que a PCR está associada a um maior risco de desenvolver hipertensão (66). A

angiotensina II, um importante regulador do tônus vascular, é também um mediador pró-inflamatório (67). Portanto, as mesmas descobertas feitas nos últimos 5 anos em relação à inflamação e desenvolvimento do diabetes poderão ter relevância também no desenvolvimento da hipertensão.

Por exemplo, a leptina, um hormônio com propriedades pró-inflamatórias, parece estar relacionada com o desenvolvimento de hipertensão associada à obesidade. Modelos animais com obesidade induzida por dieta rica em lipídeos apresentam resistência às ações metabólicas da leptina, mas preservam suas respostas vasopressora e simpática renais com potenciais consequências adversas cardiovasculares (68).

### INFLAMAÇÃO E SÍNDROME METABÓLICA

O grupo de Pickup demonstrou que indivíduos com diabetes e síndrome metabólica apresentam níveis mais elevados de marcadores inflamatórios do que indivíduos com diabetes e sem síndrome metabólica (69). Os dados basais da coorte do ARIC mostram múltiplas correlações, pequenas mas altamente significantes, entre esses marcadores e anormalidades da síndrome metabólica (39). As associações mais notáveis se deram com o IMC ( $r = 0,05-0,20$ ,  $p < 0,001$ ) e com a concentração de triglicérides ( $r = 0,08-0,22$ ,  $p < 0,001$ ). Yudkin et al. demonstraram uma correlação entre o escore Z da síndrome metabólica e o escore Z de marcadores inflamatórios em aproximadamente 100 indivíduos sem diabetes, selecionados de cadastros de médicos gerais ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ) (70).

Em 2000, Festa et al. estudaram mais a fundo essa questão em uma grande população de indivíduos de meia-idade a idade avançada no estudo IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis Risk*) (71), demonstrando aumento nos níveis de PCR na presença de um número crescente de anormalidades da síndrome metabólica. Nesse estudo, os indivíduos com quatro anormalidades da síndrome metabólica apresentavam uma média geométrica dos valores de PCR aproximadamente 15 vezes maior do que os indivíduos sem anormalidades (2).

### INTERFACE ENTRE OS SISTEMAS IMUNE INATO E NEUROENDÓCRINO

Ao longo da evolução animal, foram desenvolvidos sistemas complexos e integrados de retroalimentação, envolvendo o sistema nervoso central e seus braços principais, ou seja, o sistema nervoso autônomo e o

**Tabela 1.** Estudos epidemiológicos que investigaram a associação prospectiva entre marcadores inflamatórios e o desenvolvimento de diabetes

<b>Autor</b>	<b>Sujeitos do estudo</b>	<b>Marcadores investigados</b>	<b>Associações*</b>
Schmidt, 1999 (39)	ARIC: Homens e mulheres norte-americanos (negros e brancos), 45-64 anos	Leucócitos, ácido siálico, orosomucóide, fibrinogênio, haptoglobina, $\alpha$ 1AT	Leucócitos, ácido siálico, orosomucóide, fibrinogênio
Lindsay, 2001 (40) Pradhan, 2001 (41)	Índios Pima <i>Women's Health Study</i> : Mulheres profissionais norte-americanas com idade superior a 45 anos	Gamaglobulina IL-6, PCR	Gamaglobulina IL-6, PCR
Barzilay, 2001 (42)	CHS: Homens e mulheres norte-americanos com idade superior a 65 anos	Leucócitos, plaquetas, PCR, albumina, fibrinogênio	PCR
Freeman, 2002 (43)	WOSCOPS: Homens escoceses de 45 a 64 anos com elevado risco cardiovascular	PCR	PCR
Ford, 2002 (44)	NHANES <i>Epidemiologic Follow-Up Study</i> : Amostra representativa de adultos norte-americanos com idade entre 25 e 74 anos	Leucócitos, VSG	Leucócitos
Nakanishi, 2002 (45)	Homens japoneses que trabalham em escritório, 35-59 anos	Leucócitos	Leucócitos
Festa, 2002 (46)	IRAS: Indivíduos norte-americanos de meia-idade e idosos (hispânicos, brancos não-hispânicos e negros)	PCR, fibrinogênio, PAI-1	PAI-1
Vozarova, 2002 (47) Lindsay, 2002 (48) Krakoff, 2003 (49) Han, 2002 (50)	Índios Pima de 18-50 anos <i>Mexico City Diabetes Study</i> : homens e mulheres mexicanos de baixa renda, 35-64 anos	Leucócitos Adiponectina, PCR, IL-6, ICAM, VCAM, e-selectina PCR	Leucócitos Adiponectina PCR em mulheres
Spranger, 2003 (51,52)	(EPIC)- <i>Potsdam study</i> : Europeus de 35-65 anos	Adiponectina, IL-6, IL-1 $\beta$	Adiponectina, IL-6
Duncan, 2003, 2004 (53-55)	ARIC <i>case-cohort</i> : homens e mulheres norte-americanos (brancos e negros), 45-64 anos	IL-6, PCR, orosomucóide, ácido siálico, adiponectina, C3	IL-6, escore de inflamação**, adiponectina, C3
Thorand, 2003 (56)	<i>MONICA Augsburg cohort</i> : alemães de 25-74 anos	PCR	-
Snijder, 2003 (57)	<i>Hoome Study</i> : caucasianos holandeses	PCR	-
Daimon, 2003 (58) Snehalatha, 2003 (59)	<i>Funagata Study</i> : japoneses > 35 anos Indianos com tolerância diminuída à glicose que participaram no <i>Indian Diabetes Prevention Program</i>	Adiponectina Adiponectina	Adiponectina Adiponectina
Hu, 2004 (60)	<i>Nurses' Health Study</i> : enfermeiras norte-americanas, 43-69 anos	TNF- $\alpha$ R2, IL-6, PCR	PCR
Laaksonen, 2004 (61)	<i>Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study</i> : homens finlandeses, 42-60 anos	PCR	PCR
Bayes, 2004 (62)	Pacientes de transplante renal espanhóis	Adiponectina	Adiponectina
Choi, 2004 (63)	<i>South-West Seoul Study</i> : coreanos > 60 anos	Adiponectina	Adiponectina
Engstrom, 2005 (64)	<i>Malmö Preventive Study</i> : homens suecos 38-50 anos	PSI, C3	C3
Thorand, 2005 (65)	<i>MONICA / KORA Augsburg Study</i> : homens e mulheres de meia-idade alemães	IL-18	IL-18

$\alpha$ 1AT =  $\alpha$ -1-antitripsina; IL = interleucina; PCR = proteína C reativa; VSG = velocidade de sedimentação globular; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio-1; ICAM = molécula de adesão intercelular; VCAM = molécula de adesão celular-vascular; C3 = componente 3 do complemento; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; PSI = proteínas plasmáticas sensíveis à inflamação (fibrinogênio, orosomucóide,  $\alpha$ -1-antitripsina, haptoglobina, ceruloplasmina).

\* Estatisticamente significativo na maioria das análises com ajuste pleno.

\*\* Apenas em brancos e em não-fumantes.

sistema neuroendócrino, que passaram a modular a primitiva interação insulina-mediador pró-inflamatório. A imunidade inata atua junto com esses outros sistemas na resposta ao estresse, e, portanto, é importante examinar suas possíveis interfaces com esses sistemas no desenvolvimento da síndrome metabólica. Com relação ao sistema neuroendócrino, Bjorntorp & Rosmond resumiram evidências de que a ativação hipotalâmica relacionada ao estresse, juntamente com as alterações neuroendócrinas a ele associadas, particularmente perturbações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, são importantes na patogenia da síndrome metabólica (72). Os estresses da vida diária comprometeriam os mecanismos de retroalimentação nesse eixo, com alterações no biorritmo do cortisol e inibição da produção de hormônios de crescimento e hormônios sexuais. Concomitantemente, haveria ativação do sistema nervoso simpático. As possíveis consequências metabólicas incluem obesidade central, alterações no metabolismo dos adipócitos e resistência à insulina. Níveis baixos de testosterona circulante em homens e níveis elevados de androgênios em mulheres foram associados a componentes da síndrome

metabólica. Níveis abaixo da mediana de IGF-1 foram capazes de prever um aumento de duas vezes na incidência de diabetes. A esses fatos se soma a constatação de que citocinas pró-inflamatórias são importantes estimuladores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a um aumento da secreção de cortisol e à inibição da produção de hormônios sexuais (2).

### QUADRO INTEGRADO: IMUNIDADE INATA, MODULAÇÃO NEUROENDÓCRINA E DIABESIDADE

A figura 1 resume as ações sistêmicas de citocinas que, cronicamente, poderiam contribuir para a patogenia do diabetes, da hipertensão, da síndrome metabólica e da doença aterosclerótica. Um ponto importante ilustrado na figura é que as ações de citocinas podem resultar diretamente na atenuação da ação insulínica, na mobilização de gorduras e na ativação endotelial com vasoconstrição (2). Essas ações, úteis na inflamação aguda, podem cronicamente se traduzir em resistência à insulina, dislipidemia e disfunção endotelial.

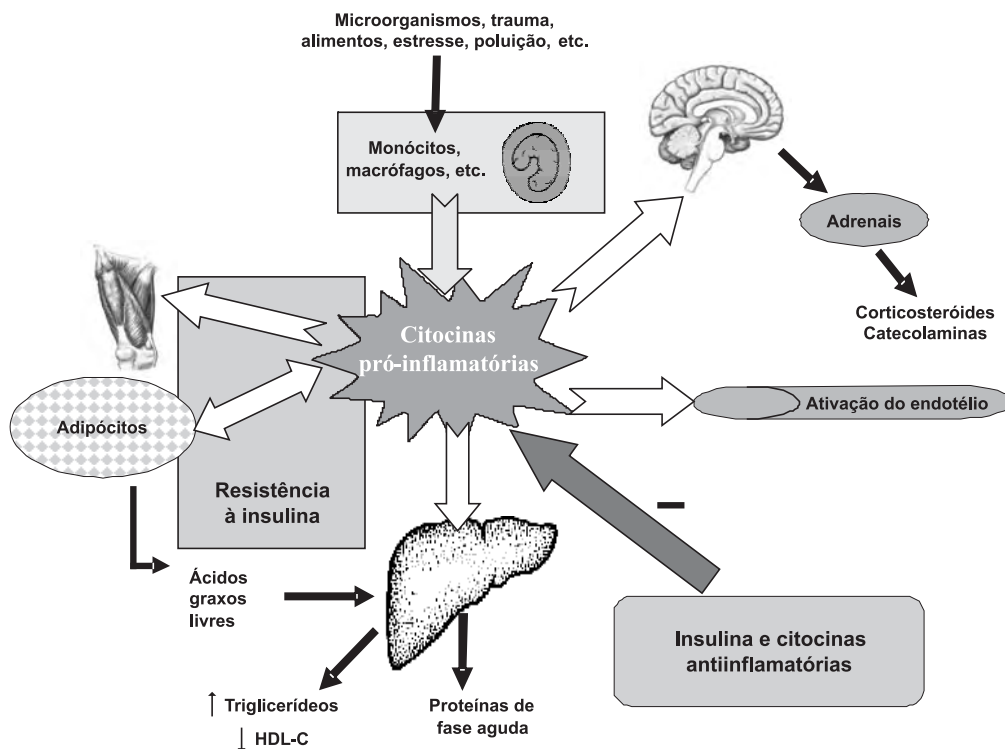


Figura 1. Principais ações metabólicas de citocinas pró-inflamatórias.

O modelo causal para a síndrome metabólica apresentado nesta revisão é integrado na figura 2 e sumariado a seguir. O sistema imune inato, condicionado por fatores genéticos e pela programação imunometabólica (alterações no perfil de expressão gênica) resultante de estressores no período fetal e nos primeiros anos de vida, pode ser ativado por uma série de insultos, incluindo microorganismos e produtos secretados por microorganismos, trauma físico e estresse emocional, além da ingestão de alimentos que geram estresse oxidativo. Atuando em parte através de seus efeitos na resistência à insulina, e possivelmente também através do ganho de peso e da obesidade central, um sistema imune inato hiperestimulado poderia ser o mecanismo patogênico básico no desenvolvimento e na manutenção da síndrome metabólica. Além disso, como mencionado anteriormente, citocinas inflamatórias levam a um aumento nos níveis de triglicérides e a uma diminuição nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (HDL-C). Podem também ativar o endotélio, com tendência a vasoconstrição (hipertensão e doença microvascular) e a alterações hemostáticas. A longo prazo, a modificação

da expressão gênica de diversos tecidos cria um milieu interno orquestrado pelo excesso de tecido adiposo pró-inflamatório, e pela resistência à insulina perpetua essa diátese pró-inflamatória. Segundo esse paradigma, a obesite, isto é, um estado em que o tecido adiposo secreta ativamente adipocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , a IL-6 e a angiotensina, poderia manter um estado de ativação crônica do sistema imune inato, perpetuando a base inflamatória sistêmica da síndrome metabólica. A resistência à insulina, uma vez presente, interromperia as ações inibitórias da insulina contra a inflamação (27), favorecendo também a manutenção do estado inflamatório crônico (2).

Portanto, como ilustrado na figura 2, uma interação gene-ambiente decorrente de fatores como estresse nos primeiros anos de vida (com alterações no perfil de expressão gênica pró-inflamatória a longo prazo), estilo de vida e fatores do meio ambiente podem ativar cronicamente o sistema imune inato. Essa ativação crônica poderia levar ao desenvolvimento do diabetes e da doença coronariana. Considerando essa seqüência de eventos, o aumento do estresse oxidativo causado pelo aumento da produção mitocondrial de superóxido

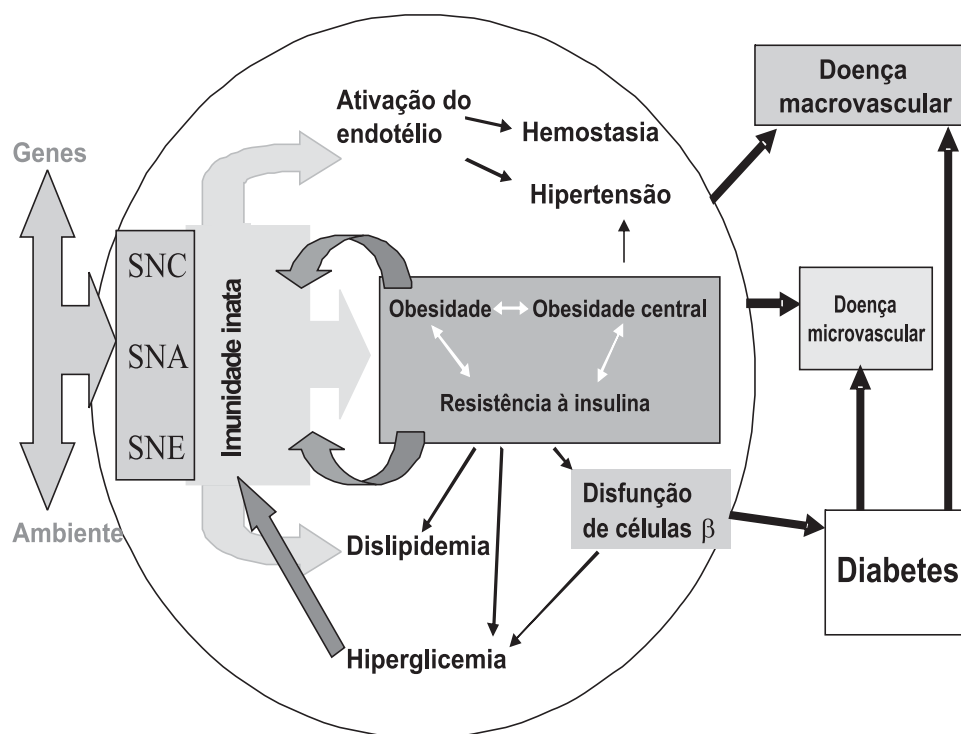


Figura 2. Quadro teórico para compreender o papel do sistema imune inato no desenvolvimento da diabesidade. Neste diagrama, a síndrome metabólica é representada como a parte no interior do círculo.

SNC = sistema nervoso central; SNA = sistema nervoso autônomo; SNE = sistema neuroendócrino.

na presença de hiperglicemia poderia ser uma via comum para as complicações relacionadas à hiperglicemia. Isso porque o superóxido aumenta o fluxo da via dos polióis; gera produtos avançados da glicação (AGE); ativa isoformas da proteína quinase C; e aumenta o fluxo da via das hexosaminas. Esses mecanismos, por sua vez, podem induzir efeitos pró-inflamatórios (73).

## CONCLUSÕES

As associações entre vários marcadores inflamatórios e diabetes melito, outros elementos da síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, observadas em estudos epidemiológicos, são fortemente apoiadas por achados oriundos da pesquisa básica e fornecem uma base empírica para a hipótese de que um estado inflamatório crônico, brando e sistêmico está por trás não apenas da doença cardiovascular, mas também da síndrome metabólica. Uma melhor compreensão do papel do sistema imune inato na fisiopatologia da síndrome metabólica, do diabetes, da hipertensão e da doença cardiovascular, assim como das causas da ativação crônica desse sistema, devem levar a importantes avanços na predição, na prevenção e no manejo clínico dessas doenças.

## REFERÊNCIAS

- Zimmet P, Thomas CR. Genotype, obesity and cardiovascular disease – has technical and social advancement outstripped evolution? *J Intern Med* 2003;254(2):114-25.
- Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(9):1120-30.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005;135(3):562-6.
- Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75(3):492-8.
- Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6(6):461-7.
- Goldberg T, Cai W, Peppas M, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104(8):1287-91.
- Vlassara H, Cai W, Crandall J, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15596-601.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111(11):1448-54.
- Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53(3):701-10.
- Lin Y, Berg AH, Iyengar P, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280(6):4617-26.
- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404(6779):787-90.
- Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307(5708):384-7.
- Schulze PC, Yoshioka J, Takahashi T, He Z, King GL, Lee RT. Hyperglycemia promotes oxidative stress through inhibition of thioredoxin function by thioredoxin-interacting protein. *J Biol Chem* 2004;279(29):30369-74.
- Yoo JY, Desiderio S. Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(3):1157-62.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(12):1440-6.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(17):6659-63.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94.
- Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5(4):299-307.
- Imhof A, Woodward M, Doering A, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers

- of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J* 2004;25(23):2092-100.
20. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1344S-52S.
  21. Sattar N, McConnachie A, O'Reilly D, et al. Inverse association between birth weight and C-reactive protein concentrations in the MIDSPAN Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(3):583-7.
  22. Duncan BB, Pellanda L, Rose KM, Folsom AR, Coresh J. Low birthweight and markers of inflammation and endothelial activation in adults - the ARIC study. *Diabetologia* 2005;48(Suppl 1):A138.
  23. Yajnik CS. Obesity epidemic in India: intrauterine origins? *Proc Nutr Soc* 2004;63(3):387-96.
  24. Schmidt MI, Saad MF, Duncan BB. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discov Today*. In press 2005.
  25. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(4):377-83.
  26. Carvalho-Filho MA, Ueno M, Hirabara SM, et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: a novel mechanism of insulin resistance. *Diabetes* 2005;54(4):959-67.
  27. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002;45(6):924-30.
  28. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-30.
  29. Demas GE. The energetics of immunity: a neuroendocrine link between energy balance and immune function. *Horm Behav* 2004;45(3):173-80.
  30. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2002;967:363-78.
  31. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8.
  32. Skurk T, Herder C, Kraft I, Muller-Scholze S, Hauner H, Kolb H. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005;146(3):1006-11.
  33. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350(7):664-71.
  34. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144(12):5179-83.
  35. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
  36. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol* 2003;91(3A):3A-6A.
  37. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
  38. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II2-10.
  39. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-52.
  40. Lindsay RS, Krakoff J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Diabetes* 2001;50(7):1598-603.
  41. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
  42. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50(10):2384-9.
  43. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51(5):1596-600.
  44. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 2002;155(1):57-64.
  45. Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2002;45(1):42-8.
  46. Festa A, D'Agostino Jr. R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the

- development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002;51(4):1131-7.
47. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(2):455-61.
  48. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360(9326):57-8.
  49. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26(6):1745-51.
  50. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25(11):2016-21.
  51. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52(3):812-7.
  52. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361(9353):226-8.
  53. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003;52(7):1799-805.
  54. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2004;53(9):2473-8.
  55. Duncan BB, Schmidt MI, Couper D, et al. Complement C3 and the development of type 2 diabetes mellitus – the ARIC Study. In: Abstract Book of the American Diabetes Association Research Symposium: Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Disease; Emerging Science and Clinical Implications. Rosemont: American Diabetes Association; 2005. Pp. 65.
  56. Thorand B, Lowel H, Schneider A, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med* 2003;163(1):93-9.
  57. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. Prospective relation of C-reactive protein with type 2 diabetes: response to Han et al. *Diabetes Care* 2003;26(5):1656-7.
  58. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003;26(7):2015-20.
  59. Snehalatha C, Mukesh B, Simon M, Viswanathan V, Haffner SM, Ramachandran A. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care* 2003;26(12):3226-9.
  60. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53(3):693-700.
  61. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyssonen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47(8):1403-10.
  62. Bayes B, Lauzurica R, Granada ML, et al. Adiponectin and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78(1):26-30.
  63. Choi KM, Lee J, Lee KW, et al. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol* 2004;61(1):75-80.
  64. Engstrom G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgarde F. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes* 2005;54(2):570-5.
  65. Thorand B, Kolb H, Baumert J, et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984-2002. *Diabetes* 2005;54(10):2932-8.
  66. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945-51.
  67. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(6):881-900.
  68. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes* 2005;54(7):2012-8.
  69. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.

70. Yudkin JS. Is insulin vasculotoxic? *Diabetologia* 1997;40:S140-6.
71. Festa A, D'Agostino Jr. R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7.
72. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S80-5.
73. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(6865):813-20.



## AVALIAÇÃO DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA EM SERVIÇO DE EMERGÊNCIA

### EVALUATION OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN EMERGENCY DEPARTMENTS

Carísi Anne Polanczyk

#### RESUMO

Dor torácica é um motivo freqüente de procura aos serviços de emergências, sendo responsável por 5-7% do atendimento nestes setores. Muito interesse tem sido focado na identificação de síndrome coronariana aguda nestes pacientes, entre eles infarto agudo do miocárdio e angina instável. Além da história clínica, do exame físico e do eletrocardiograma, os marcadores séricos de lesão miocárdica têm um papel importante em estabelecer o diagnóstico etiológico da dor e também auxiliar no encaminhamento para unidades com monitorização intensiva. As troponinas e as mioglobinas têm sido estudadas como novos marcadores séricos de lesão miocárdica. As troponinas são marcadores novos, que trouxeram um novo paradigma à avaliação de risco em síndrome coronariana aguda. Os dados levantados apontam que as mesmas apresentam uma acurácia muito boa para detecção de infarto e, de forma mais importante, identificam pacientes com pior prognóstico a curto e médio prazo. Apesar das informações sólidas na área, não existe consenso da melhor estratégia a ser seguida para utilização destes marcadores. Troponinas têm sido preconizadas para todos os casos com suspeita de síndrome coronariana aguda, sendo que esta alternativa permite identificar um maior número de casos de infarto agudo do miocárdio, de acordo com classificação contemporânea. Se, por um lado, o custo do exame é um ônus para o sistema, do ponto de vista do hospital, a remuneração pelo novo diagnóstico compensa, além de sugerir maior eficiência no manejo dos casos de alto risco. Por outro lado, pacientes de baixo risco, sem alterações isquêmicas no eletrocardiograma e com marcadores séricos normais, podem se beneficiar de teste ergométrico precocemente. Se negativo, o mesmo tem um elevado valor preditivo negativo para eventos cardíacos até 6 meses da visita à emergência. A longo prazo, todos estes casos buscam atendimento médico com freqüência e precisam ser revistos em nível ambulatorial para assegurar um atendimento adequado.

**Unitermos:** Dor torácica, infarto agudo do miocárdio, angina instável, troponinas, mioglobina, teste de esforço, custo-efetividade.

#### ABSTRACT

Chest pain is a common symptom in emergency department patients. It is responsible for 5-7% of emergency visits. Intense efforts have been given to identify patients with acute coronary syndromes, such as acute myocardial infarction or unstable angina. Besides clinical history, physical examination and ECG data, serum markers of myocardial injury play an important role in establishing diagnosis and helping triage patients to intensive care units. Troponins and myoglobins have been studied as new serum markers of myocardial injury. Troponins are new markers that brought a new paradigm in the identification of patients with

---

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.  
Correspondência: Carísi A. Polanczyk, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/2060, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8671. Fax: (51) 2101-8001. E-mail: cpolanczyk@hcpa.ufrgs.br.

acute myocardial infarction. Data presented show that troponins have a very good accuracy to identify myocardial infarction, and patients with short- and medium-term worse prognosis. In spite of the available information, there is no consensus on which strategy should be implemented to guide serum markers utilization. Troponins have been suggested for all patients with suspicion of acute coronary syndrome. This alternative allows the identification of a higher number of cases of acute myocardial infarction, according to the contemporary classification. On the one hand, troponin has a more favorable cost-effectiveness ratio when used in high risk patients. On the other hand, low risk patients, without ECG changes and with normal serum markers, could benefit from early exercise test. If negative, exercise test has a high negative predictive value for cardiac events within 6 months from emergency presentation. Long-term studies have shown increased return to emergency department, such that these patients need close follow-up in outpatient clinics.

**Key words:** Chest pain, myocardial infarction, unstable angina, troponins, myoglobin, exercise test, cost-effectiveness.

## INTRODUÇÃO

Síndrome coronariana aguda (SCA) é uma entidade clínica prevalente e associada com elevado custo nos serviços de saúde. Nos Estados Unidos, estima-se que o custo anual para o diagnóstico e exclusão de infarto agudo do miocárdio em pacientes com dor torácica seja de 6 a 9 bilhões de dólares. Esta estimativa não inclui os custos médico-legais associados com pacientes com infarto agudo do miocárdio que são liberados inapropriadamente do setor de emergência, os quais são responsáveis por 30-40% do total de pagamentos por indenizações (1,2).

No Brasil, são poucos os estudos que avaliaram pacientes com dor torácica atendidos em serviços de emergência. Em um levantamento realizado em 1999, no Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), do total de atendimentos clínicos de adultos, cerca de 7% foram devidos à dor torácica. Neste estudo, dos pacientes atendidos por sintomas cardiológicos, 21% foram atendidos com queixa principal de dor torácica, e 37% dos casos de dor torácica tiveram o diagnóstico final de síndrome isquêmica aguda (3). Apesar da escassez de dados sobre a incidência e prognóstico da dor torácica no nosso meio, espera-se que a importância do problema seja ainda maior do que a descrita em outros países, quando se consideram os dados de mortalidade por doenças cardiovasculares, entre elas cardiopatia isquêmica, do Brasil (4). Em trabalhos realizados em pacientes com infarto agudo do miocárdio admitidos no HCPA, observou-se que estes pacientes apresentam um prognóstico muito mais reservado que aquele descrito nos ensaios clínicos ou coortes selecionadas de outros países (5,6). Esses dados de

morbimortalidade podem ser utilizados como uma medida indireta para estimar a magnitude deste sintoma clínico nos serviços de emergência das instituições brasileiras.

Nos anos precedentes, a principal ênfase no atendimento de pacientes com dor torácica aguda era diagnosticar infarto do miocárdio; entretanto, o enfoque atual do manejo destes pacientes desviou da avaliação diagnóstica para a prognóstica. As alterações fisiopatológicas da isquemia são descritas como um dano miocárdico contínuo da angina instável para infarto sem onda Q até infarto com onda Q. Neste contexto, os médicos estão buscando estratégias para rápida e correta identificação de pacientes com alto risco de desenvolver complicações relacionadas à isquemia. Marcadores cardíacos séricos, avaliação funcional e a combinação de novos marcadores têm um papel importante nestas estratégias e são a nossa área de investigação.

O objetivo deste trabalho é apresentar os resultados de uma série de estudos que desenvolvemos em pacientes com quadro de dor torácica que procuram serviços de emergência. Foram avaliados aspectos relacionados ao valor diagnóstico e prognóstico dos marcadores séricos de lesão miocárdica, troponinas e mioglobina, e do teste de esforço neste contexto clínico. Inicialmente, foram estudos conduzidos em outras instituições, mas, posteriormente, reproduzidos e expandidos para o entendimento desta síndrome na nossa população. Os resultados destes trabalhos serviram para o desenvolvimento de protocolos e rotinas assistenciais, buscando melhorar a qualidade do atendimento da nossa população e otimizar a utilização de recursos disponíveis, de modo continuado e em permanente atualização.

## AValiação Inicial

Embora a apresentação clínica destes pacientes possa ser muito diversa, cerca de 85% dos pacientes apresentam como sintoma predominante dor torácica. A dor usualmente é prolongada (> 20 minutos), podendo ser desencadeada por exercício, estresse ou ser em repouso. O alívio com repouso aumenta a probabilidade da dor ser de origem isquêmica cardíaca, bem como a irradiação para membros superiores e pescoço e a presença de outros sintomas associados (dispnéia, náuseas e vômitos). Dor que reproduz a palpação reduz esta probabilidade. Tradicionalmente, alívio da dor com nitrato tem sido relacionado com maior probabilidade de ocorrência de SCA, mas estudos recentes contestaram esta hipótese (7). Na população de pacientes com dor torácica atendidos no HCPA, observamos que em 579 casos de dor torácica, 38% dos pacientes com SCA relataram melhora do sintoma, comparados com 37% dos pacientes sem esse diagnóstico. A despeito do efeito do nitrato no alívio da dor, não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de eventos cardiovasculares (óbito, revascularização, angina recorrente ou insuficiência cardíaca) (8). A obtenção de uma história detalhada sobre as características da dor e relato prévio de cardiopatia isquêmica auxilia o diagnóstico, mas não tem acurácia clínica adequada para afastar ou confirmar um quadro de isquemia aguda do miocárdio.

O exame físico é freqüentemente inespecífico, menos de 20% dos pacientes apresentam alterações significativas à avaliação inicial. Entretanto, a presença de estertores pulmonares, hipotensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica < 110 mmHg) e taquicardia sinusal coloca o paciente em maior risco de desenvolver eventos cardíacos nas próximas 72 horas (9).

## Eletrocardiograma (ECG)

O ECG deve ser realizado idealmente em menos de 10 minutos da apresentação à emergência, devendo ser feito sob supervisão do médico que atende o paciente para excluir presença de infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. A maioria dos pacientes com suspeita de síndrome isquêmica aguda não apresenta estas alterações, e os mesmos devem ser subestratificados de acordo com a presença de outras alterações isquêmicas no ECG. Resultados com infradesnível do segmento ST  $\geq 0,05$  mm em duas derivações contíguas ou inversão de onda T  $\geq 0,1$  mm conferem um risco moderado de síndrome isquêmica e uma maior morbimortalidade (10).

Goldman et al., utilizando dados da anamnese, exame físico e do ECG, estabeleceram um algoritmo que permite estratificar os pacientes em grupos de risco de desenvolverem complicações cardíacas maiores. Pacientes com alterações isquêmicas no ECG, presença de estertores pulmonares, pressão sistólica  $\leq 110$  mmHg na admissão ou dor sugestiva de angina instável conferem um maior risco para eventos cardíacos. A utilização deste tipo de ferramenta pode ser útil para o médico plantonista quando da avaliação de pacientes com dor torácica (9).

Com a terapia contemporânea mais agressiva em pacientes selecionados, surge a questão se marcadores tradicionais estabelecidos na era pré-intervenção em SCA modificaram a sua relação com prognóstico. Ao contrário da expectativa inicial, dados recentes apontam que estes marcadores clínicos e eletrocardiográficos continuam sólidos para auxiliar a identificar indivíduos ainda em risco após o evento agudo (11).

## Marcadores Séricos de Lesão Miocárdica

Outra etapa importante na avaliação destes pacientes é a coleta de marcadores séricos de isquemia. A enzima creatinoquinase MB (CK-MB) é o marcador tradicionalmente utilizado, e, por ser mais acurada para detectar lesão miocárdica, sempre que disponível, deve ser dosada a concentração da enzima (CK-MB massa), ao invés da sua atividade. Atualmente, outros marcadores séricos de isquemia estão disponíveis, tais como mioglobina e as troponinas.

**Mioglobina.** A mioglobina é um marcador muito precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB em 2 a 5 horas. Como é uma molécula pequena, é liberada na circulação dentro de 1 hora após a morte da célula miocárdica, com valores de pico sendo atingidos em 5 a 12 horas. Os valores usualmente retornam ao normal dentro de 16 a 36 horas. A mioglobina não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições, incluindo dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, choque, trauma e após cirurgias. Por não ser um marcador cardiospecífico, a principal vantagem da mioglobina parece ser na detecção de infarto agudo do miocárdio nas primeiras horas de evolução, e estudos envolvendo pequeno número de pacientes sugeriram que dosagem seriada poderia ser útil. Para avaliar o valor deste marcador, nós estudamos o valor da coleta de duas amostras de mioglobina no intervalo de 2 a 3 horas em 368 pacientes com dor torácica (12). A acurácia global da primeira mioglobina, da segunda medida coletada 2

a 3 horas após e da CK-MB foram semelhantes (área sob a curva ROC de 0,80, 0,86 e 0,85, respectivamente), e todas foram superiores a mudanças absolutas nos valores de mioglobina seriada. Mioglobina foi significativamente mais sensível para aqueles pacientes que procuraram a emergência < 4 horas após o início dos sintomas; nas demais situações, o valor diagnóstico foi inferior ao da CK-MB massa coletada na admissão (12).

**Troponina.** As troponinas são proteínas do complexo regulatório miofibrilar responsáveis pela interação entre a actina e a miosina. Existem três subunidades: troponina T, I e C; e, no final da década de 80, foram descritos anticorpos específicos para as subunidades presentes no músculo cardíaco. Em novos ensaios para troponinas cardíacas (cTnI e cTnT), estas têm sido comparadas com CK-MB massa em diversos estudos. Os primeiros estudos sobre as troponinas mostraram que estes ensaios têm duas principais vantagens em relação à CK-MB: (a) maior especificidade para lesão miocárdica, na medida em que CK-MB é encontrada em tecidos não-cardíacos; e (b) habilidade de detectar pequenas quantidades de lesão miocárdica que não podem ser detectadas pelos ensaios da CK-MB (13).

A maioria destes achados são originados de investigações em pacientes de alto risco admitidos em unidades de terapia intensiva. Quando estes ensaios foram comparados com uma população de risco menor, heterogênea, de pacientes que procuraram um serviço de emergência por dor torácica, cTnT e CK-MB massa mostraram sensibilidade semelhante para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio nas primeiras 24 horas (14).

Em um estudo onde avaliamos cTnI em 1.041 pacientes admitidos com dor torácica, este ensaio mostrou uma sensibilidade muito boa, mas não perfeita (86%), para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (15). Embora a cTnI pareça ser mais específica para dano cardíaco que a CK-MB, um número expressivo de pacientes com outros diagnósticos que não infarto, especialmente angina instável, teve cTnI elevada nas primeiras 24 horas de admissão. As troponinas são consideradas marcadores mais tardios, alteram-se após 4-8 horas do início dos sintomas e permanecem elevadas por período mais prolongado, de forma que, após 24 horas, apresentam uma sensibilidade maior que CK-MB massa para diagnosticar infarto. Nas situações onde as troponinas são disponíveis, elas substituem a LDH para detecção de infarto recente.

A acurácia diagnóstica dos marcadores séricos de lesão cardíaca é influenciada de forma importante pelo grau de alteração do resultado e pelo tempo decorrido

do início dos sintomas. Por exemplo, uma medida isolada de CK-MB massa ou troponina coletada dentro de 4 horas do início dos sintomas não tem praticamente valor algum; menos de 20-25% dos pacientes na emergência com infarto agudo do miocárdio terão valores de CK-MB e troponinas alterados tão cedo na evolução do infarto. Em unidades de terapia intensiva, a sensibilidade destes testes obtidos precocemente após o início dos sintomas varia de 40-60%; estes valores mais elevados estão associados à seleção de pacientes nos estudos com maior comprometimento miocárdico. Por outro lado, valores isolados de CK-MB massa e troponinas têm uma sensibilidade na faixa de 70-90% se coletados mais que 12 horas após o início dos sintomas (15).

**Estratégia proposta para utilização de marcadores cardíacos.** Embora as troponinas tenham se mostrado importantes preditores de eventos cardíacos a curto e a longo prazo, as mesmas não necessitam ser mensuradas em conjunto com CK-MB massa em todos os pacientes com suspeita de síndrome isquêmica do miocárdio. Baseados nos resultados apresentados e nas análises utilizando classificação e regressão de árvores, descrevemos uma estratégia utilizando CK-MB, cTnI e achados eletrocardiográficos para estratificar o risco para infarto agudo do miocárdio e eventos cardíacos maiores precocemente (16). Pacientes com resultados de CK-MB anormais durante as primeiras 24 horas ou com elevação do segmento ST no ECG constituem o grupo de mais alto risco. Para pacientes com nenhum destes achados, os resultados do ECG na admissão determinarão a estratégia subsequente de avaliação destes pacientes. Para pacientes com evidência de isquemia no ECG, os resultados de cTnI podem ser utilizados para estratificá-los em subgrupos com risco moderado ou baixo de complicações. Pacientes com baixa probabilidade clínica e sem evidência de isquemia nos ECG iniciais não são testados para cTnI de acordo com este algoritmo e, se apresentarem resultados de CK-MB negativos, caem em um grupo de muito baixo risco (17).

Com a mudança na definição dos critérios de infarto agudo do miocárdio, através da inclusão das troponinas como marcadores preferenciais de identificação de lesão miocárdica, o uso deste teste se tornou mais liberal. Em estudo realizado na emergência do HCPA, procuramos identificar o impacto do uso destes marcadores na incidência de casos de infarto e nas complicações agudas. Em uma coorte de 369 casos, o uso dos novos critérios com troponina aumentaria a incidência de infarto agudo do miocárdio em 127%. Pacientes com infarto agudo do miocárdio redefinido eram significativamente mais idosos, do sexo masculino e apresentaram mais dor atípica e diabetes melito. Na

análise multivariada, pacientes com infarto redefinido tiveram um risco 3,1 vezes maior para óbito hospitalar e 5,6 vezes maior para eventos combinados em relação àqueles sem infarto agudo do miocárdio (18). Apesar destas implicações epidemiológicas, os novos critérios têm sido adotados na avaliação dos casos de infarto agudo na nossa instituição.

**Custo-efetividade dos novos marcadores séricos.** Atualmente, com o aumento exponencial nos custos relacionados ao setor da saúde e as pressões para otimização dos recursos, é importante considerar as relações de custo-efetividade da introdução de novas condutas na prática médica. A dosagem das troponinas é relativamente mais cara que a dosagem da CK e CK-MB, e as relações de custo-efetividade de utilizar diferentes estratégias para a avaliação dos pacientes com dor torácica aguda foi outra etapa considerada no estudo científico destes novos marcadores cardíacos séricos de isquemia. Em análise de custo-efetividade, utilizando parâmetros norte-americanos, comparamos diferentes estratégias para o uso destes marcadores em relação ao seu benefício na redução da mortalidade e do incremento no custo (19). Os resultados demonstraram que, para um homem de 55 a 64 anos de idade, CK-MB isolada, seguida de teste de esforço, é a estratégia mais atrativa (US\$ 43.000/ano de vida salvo). Para pacientes mais idosos e/ou com uma maior probabilidade de infarto do miocárdio, a estratégia de combinar cTnI para pacientes com CK-MB massa negativa mostrou-se mais custo-efetiva (19).

O impacto econômico da substituição da CK-MB atividade por troponina foi avaliado sob a perspectiva hospitalar no atendimento a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Do ponto de vista institucional, o uso dos novos critérios para infarto agudo do miocárdio poderia resultar em um aumento de 12% (R\$ 2.756,00) no faturamento baseado em diagnóstico, segundo a tabela do SUS (2002). Além disso, foi identificado que o grupo com infarto agudo do miocárdio redefinido permaneceu mais tempo internado e foi submetido a procedimentos mais tardiamente, o que poderia ser otimizado com o uso precoce deste marcador (18). Considerando estas informações locais e dados sólidos de outros hospitais, as troponinas foram incluídas entre os exames padronizados no HCPA para pacientes com suspeita de SCA.

## ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

O manejo do paciente desde a admissão na emergência, o encaminhamento ou não para Unidade Coronariana e as condutas terapêuticas subsequentes devem ser adequados de acordo com o risco inicial

estimado. Pacientes de risco moderado a alto devem ser admitidos a unidades de terapia intensiva. Evidências mais recentes sugerem que pacientes com SCA, mas com características de risco baixo, não necessitam internação em unidades de terapia intensiva, podendo os mesmos serem medicados com drogas antianginosas e estratificados através de testes não-invasivos após algumas horas de observação na emergência.

Ao contrário dos paradigmas existentes, testes não-invasivos de isquemia têm sido cada vez mais propostos na avaliação de pacientes com dor torácica aguda. Em estudo inicial, avaliamos 256 pacientes com dor torácica que foram encaminhados em menos de 48 horas para realização de um teste ergométrico. Neste trabalho, não houve nenhuma complicação relacionada com o exame, o resultado do teste foi negativo em 71% dos pacientes, e, no seguimento de 6 meses, este subgrupo apresentou menos readmissões hospitalares, visitas à emergência e eventos cardíacos que pacientes com teste positivo ou inconclusivo (20).

Na experiência do HCPA com 1.003 pacientes com dor torácica, 116 realizaram teste de estresse. O teste foi realizado, em média, em 4,6 dias, e a maioria (53%) dos pacientes realizou o teste em até 72 horas da chegada. Após 18 meses de seguimento, pacientes com teste positivo tiveram um RR 3,0 (IC 95%: 1,73-5,2) para eventos cardíacos (VPP 55%), e um teste negativo conferiu um valor preditivo negativo de 82%. Pacientes que realizaram o teste em até 72 horas e aqueles que tiveram diagnóstico na alta da emergência não-compatível com SCA tiveram uma evolução mais benigna, e, para estes pacientes, um teste negativo conferiu um valor preditivo negativo superior a 90% (21,22). Os resultados confirmaram dados de estudos anteriores, mas apontando para importância de estratificação clínica pré-teste.

Outros autores reforçaram estes achados, e, atualmente, pacientes com dor torácica com características de baixo risco e que estão assintomáticos há pelo menos 6 horas podem ser encaminhados para avaliação da capacidade funcional. Pacientes que toleram o equivalente ao primeiro estágio do protocolo de Bruce e não apresentam evidência de cardiopatia isquêmica grave podem ser manejados em nível ambulatorial. Aquelas instituições que não dispõem de teste ergométrico nos finais de semana devem considerar a disponibilização deste exame pelo menos em alguns turnos durante o final de semana, pois parece ser mais eficiente tal medida do que manter os pacientes em observação por período longo e desnecessário. Em um levantamento feito em uma instituição norte-americana, demonstramos que esta abordagem reduziria significativamente os dias de

internações e custaria US\$ 313 menos para cada paciente que realizasse o exame (23).

## IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DOR TORÁCICA

O conjunto destas evidências e a necessidade de otimizar o manejo dos pacientes com SCA culminou na elaboração e implementação de um protocolo para orientar o atendimento institucional destes casos. Em 1999-2000, foi disponibilizado o protocolo nas unidades do hospital, bem como divulgado o seu conteúdo em reuniões científicas. Ao longo de 2,5 anos de acompanhamento de 1.003 pacientes, foi possível demonstrar um aumento na prescrição de terapias comprovadamente benéficas, como AAS, betabloqueadores e anticoagulação com heparina. Houve um decréscimo significativo nas taxas de complicações e mortalidade nos últimos 2 anos. Na análise multivariada, após o ajuste para fatores de risco na admissão, pacientes internados no último semestre tiveram menos eventos cardiovasculares maiores (OR = 0,74; p = 0,02) e foram submetidos com maior frequência à ICP (OR = 1,3; p = 0,03) (figura 1) (24).

## CONCLUSÕES

Em pacientes que se apresentam a setores de emergência com dor torácica, troponina elevada é um fator prognóstico independente de eventos cardíacos maiores, apresentando uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infarto e/ou desenvolvimento de eventos

cardíacos maiores. Este teste, entretanto, não deve ser utilizado isoladamente para decidir se os pacientes devem ou não ser admitidos no hospital. Na era de novos marcadores de lesão miocárdica, a mioglobina seriada na admissão parece ter pouca utilidade clínica (exceto naqueles pacientes que se apresentam precocemente à emergência), e as troponinas substituem a LDH para a detecção de infarto recente (> 24 horas a 7 dias de evolução). As troponinas também têm um valor na avaliação de pacientes com alterações isquêmicas no ECG ou com clínica muito sugestiva de dor anginosa. Pacientes com troponinas elevadas estão em risco mais elevado de ter eventos cardíacos, e ensaios clínicos demonstraram que os mesmos podem se beneficiar de um manejo mais agressivo. O teste de esforço precoce é seguro e fornece informações prognósticas em pacientes de baixo risco de desenvolver complicações agudas, devendo ser considerado para otimizar a utilização de recursos nesta população. Novos marcadores e escores de risco têm sido constantemente avaliados neste contexto, e estas recomendações necessitam revisões periódicas. Do ponto de vista prático, a integração destas evidências em sistematização do atendimento, através de protocolos assistenciais, parece ter um impacto clínico que transcende o conhecimento científico, traduzido em melhorias para saúde da nossa população.

## AGRADECIMENTOS

Aos alunos de graduação e pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFRGS, que, ao longo dos últimos 6 anos, integraram o Grupo de Dor Torácica e Cardiopatia Isquêmica do Serviço de Cardiologia do HCPA e tornaram esta linha de pesquisa tão produtiva.

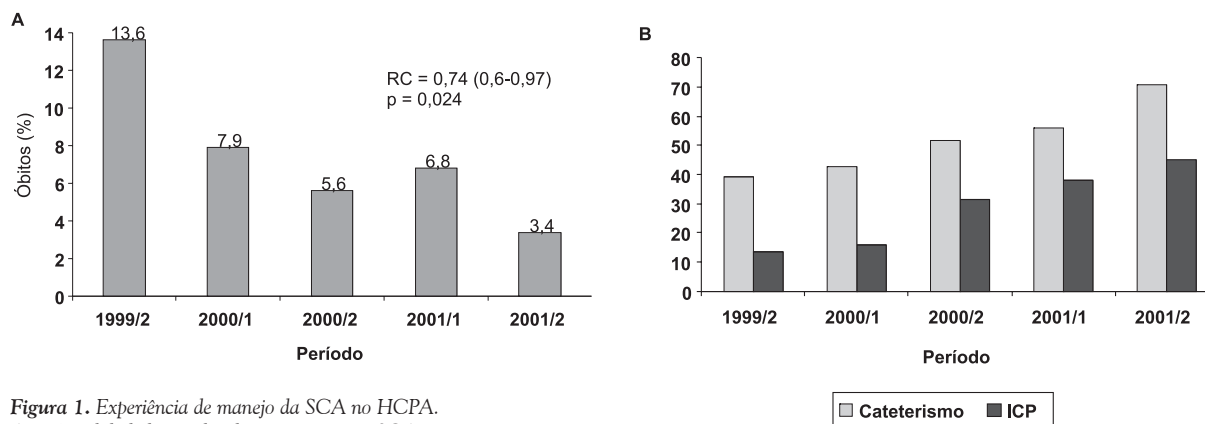


Figura 1. Experiência de manejo da SCA no HCPA.

A - Mortalidade hospitalar dos pacientes com SCA por semestre.

B - Percentual de cateterismo cardíaco e procedimentos de revascularização coronariana percutânea em pacientes com SCA por semestre de admissão.

Em especial, ao Prof. Jorge Pinto Ribeiro, pelo incentivo e apoio constante ao desenvolvimento de atividades de ensino, pesquisa e assistência de excelência na nossa instituição.

## REFERÊNCIAS

- Selker HP, Zalenski RJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: executive summary of a National Heart Attack Alert Program Working Group Report. *Ann Emerg Med* 1997;29:1-12.
- Karcz A, Korn R, Burke MC, et al. Malpractice claims against emergency physicians in Massachusetts: 1975-1993. *Am J Emerg Med* 1996;14:341-5.
- Polanczyk CA, Lima K, Wolfchuk D, et al. Elevada prevalência de doenças cardiovasculares em serviço de emergência de um hospital geral [resumo]. *Arq Bras Cardiol* 1999;73:337.
- Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Mengue SS. Altos coeficientes de mortalidade em populações adultas brasileiras – uma comparação internacional. *Rev Assoc Med Brasil* 1992;38:138-44.
- Polanczyk CA, Borges MS, Prado K, Ribeiro JP. Infarto agudo do miocárdio na era trombolítica: alta mortalidade em pacientes idosos. *Rev Assoc Med Bras* 1993;39:65-72.
- Matsui K, Polanczyk CA, Gaspoz JM, et al. Management of patients with acute myocardial infarction at five academic medical centers: clinical characteristics, resource utilization, and outcome. *J Invest Med* 1999;47(3):134-40.
- Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, et al. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139:979-86.
- Melchior R, Ribeiro RA, Stein R, et al. Alívio da dor torácica com nitrato não é preditor de doença coronariana instável. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:88-9.
- Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach in management. *Circulation* 1998;98:2219-22.
- Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996;334:1498-504.
- Polanczyk CA, Lee TH. ST depression as a long-term risk predictor in the era of invasive management of coronary syndromes [editorial]. *Am J Med* 2004;117:200-1.
- Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga DR, Johnson PA. Value of additional two-hour myoglobin for the diagnosis of myocardial infarction in the emergency department. *Am J Cardiol* 1999;83:525-9.
- Mair J. Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta* 1997;257:99-115.
- Johnson PA, Goldman L, Sacks DB, et al. Cardiac troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients presenting to the emergency department with acute chest pain. *Am Heart J* 1999;137:1137-44.
- Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:8-14.
- Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. A proposed strategy for CK-MB and troponin I utilization in the evaluation of acute chest pain. *Am J Cardiol* 1999;83:1175-9.
- Polanczyk CA, Ribeiro JP. O papel das troponinas e de outros marcadores de necrose miocárdica na estratificação de risco de síndromes coronarianas agudas. In: Timerman A, Feitosa GS, org. Síndromes coronarianas agudas. São Paulo: Atheneu; 2003. Pp.127-35.
- Polanczyk CA, Schneid SLS, Imhof BV, et al. Impact of redefining acute myocardial infarction on incidence, management and reimbursement rate of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2006;107:180-7.
- Polanczyk CA, Kuntz KM, Sacks DB, Johnson PA, Lee TH. Emergency department triage strategies for acute chest pain using creatine kinase-MB and troponin I assays: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:909-18.
- Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley H, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol* 1998;81:288-92.
- Santos J, Polanczyk CA, Pretto G. Prognóstico dos testes de estresse para avaliação de dor torácica aguda: avaliação do valor preditivo negativo em médio e longo prazo. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:42.
- Santos J, Polanczyk CA, Pretto G. Testes de estresse não-diagnósticos na avaliação de dor torácica aguda: prognóstico em médio e longo

- prazo desses pacientes. Arq Bras Cardiol 2004;83:42.
23. Krasuski RA, Hartley LH, Lee TH, Polanczyk CA, Fleischmann KE. Weekend and holiday exercise testing in patients with chest pain. J Gen Intern Med 1999;14:10-4.
24. Polanczyk CA, Biolo A, Imhof A, et al. Improvement in clinical outcomes in acute coronary syndrome after the implementation of a critical pathway. Crit Pathways Cardiol 2003;2:1-9.



## O POLIMORFISMO 894G>T DO GENE DA ÓXIDO NÍTRICO SINTASE ENDOTELIAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA CORONÁRIA

### THE 894G>T POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIAL CONSTITUTIVE NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE AND ITS ASSOCIATION WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Germán Iturry-Yamamoto, Alexandre C. Zago, Waldomiro C. Manfroi, Alcides J. Zago

#### RESUMO

O endotélio cumpre um papel fundamental na vasodilatação fisiológica e na proteção da parede arterial frente aos processos de trombose e aterosclerose, assim como na resposta à lesão provocada pela angioplastia ou implante de *stent* intracoronário. Essa função protetora é exercida, entre outros mecanismos, através da síntese e liberação de óxido nítrico (NO) pela célula endotelial. O NO inibe a adesão e a agregação plaquetária, assim como provoca a desagregação de agregado plaquetário. Inibe também a mitogênese e a proliferação de células de músculo liso vascular, assim como a quimiotaxia e a adesão de polimorfonucleares neutrófilos ao endotélio. O NO é sintetizado na célula endotelial, a partir da L-Arginina, pela NO sintase endotelial constitutiva (NOsec), uma enzima constitutiva codificada por um gene localizado no cromossomo 7q35-36, contendo 26 éxons que ocupam 21 quilobases. Foram descritos alguns polimorfismos deste gene, entre os quais, o polimorfismo 894G>T, presente no éxon 7 do gene da NOsec. Este polimorfismo consiste na substituição de uma base guanina por uma timina no nucleotídeo 894 do gene; esta mutação resulta na substituição de um aminoácido glutamato por aspartato na posição 298 da NOsec (Glu298Asp). Nesta revisão, descreve-se a possível associação desse polimorfismo com a doença coronária, destacando algumas contribuições de nosso grupo de pesquisa.

**Unitermos:** Óxido nítrico sintase endotelial constitutiva, gene, polimorfismo, doença coronária.

#### ABSTRACT

The endothelium plays a major role in the physiological vasodilatation, in the protection of the arterial wall against atherosclerotic and thrombotic process, as well as in the response to vessel injury after coronary angioplasty and stenting. This protective function is mediated, among others, by the synthesis and release of nitric oxide (NO) by endothelial cells. The NO has been shown to inhibit platelet adhesion and aggregation, and also to stimulate disaggregation of preformed platelet aggregates. It also inhibits mitogenesis and the proliferation of vascular smooth muscle cells, as well as polymorphonuclear adhesion and chemotaxis. The NO is synthesized in the endothelial cell from L-arginine, by endothelial constitutive nitric oxide synthase (ecNOS), which is a constitutive enzyme codified by a gene located in locus 7q35-36, containing 26 exons that occupy 21 kilobases. Some polymorphisms in this gene have been described. Among these, the 894G>T polymorphism present in the exon 7 of the

---

Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Alcides J. Zago, Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 2101-8342. E-mail: ajzago@terra.com.br. **Apoio:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil (FAPERGS), processo 01/0075.6; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo 150102/01-1(NV); e Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, processo 00-246.

ecNOS gene. This polymorphism consists of the substitution of a guanine base by a thymine at nucleotide 894 of the gene; this mutation results in the substitution of the glutamate amino acid by aspartate at the 298<sup>th</sup> position of the ecNOS protein (Glu298Asp). In this review, we describe the possible association of this polymorphism with coronary artery disease and the contributions of our research group.

**Key words:** Endothelial constitutive nitric oxide synthase, gene, polymorphism, coronary artery disease.

## INTRODUÇÃO

A partir da descoberta, em 1980, de que a célula endotelial libera o fator relaxante derivado do endotélio (1), iniciaram-se intensas pesquisas, que identificaram o fator relaxante derivado do endotélio (FRDE) como sendo o óxido nítrico (NO) (2), que o substrato para a síntese do NO é a L-Arginina (3) e que a enzima responsável por dita síntese é a óxido nítrico sintase endotelial constitutiva (NOsec) (4,5). Pesquisas na área da farmacologia também demonstraram diversos efeitos biológicos desta molécula. O NO foi descrito inicialmente como sendo um potente vasodilatador (1), que atua através da ativação da guanilato ciclase do músculo liso vascular, aumentando os níveis de GMPc (6). Posteriormente, foi demonstrado que o NO atua também sobre vários processos implicados na patogênese da aterosclerose e da trombose (7-10), como a adesão e agregação plaquetária (11-13), a formação de radicais livres de oxigênio nos leucócitos (14), a ativação de polimorfonucleares (14,15), a oxidação das lipoproteínas (16), a mitogênese e proliferação de células de músculo liso vascular (17) e a proliferação da íntima (18).

## O POLIMORFISMO 894G>T DO GENE DA NOsec

Dadas as evidências de que o NO tem um papel importante no controle da homeostase vascular, estudos foram realizados para identificar eventuais polimorfismos do gene da NOsec e determinar a possível associação destes com algumas doenças cardiovasculares. O gene da NOsec está localizado no cromossomo 7q35-36, contendo 26 éxons que ocupam 21 quilobases (19). Foram descritos alguns polimorfismos, entre os quais, o polimorfismo 894G>T, presente no éxon 7 do gene da NOsec, que consiste na substituição de uma base guanina por uma timina no nucleotídeo 894 do mesmo; essa mutação resulta na substituição de um aminoácido glutamato por aspartato na posição 298 da enzima (Glu298Asp) (20).

## ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO 894G>T DO GENE DA NOsec COM DOENÇA CORONÁRIA

Alguns trabalhos encontraram associação deste polimorfismo com doença coronária. Em uma população japonesa, a frequência dos homozigotos TT foi significativamente maior em pacientes com infarto de miocárdio, em comparação com um grupo de indivíduos sadios (21). Em outro estudo em população japonesa, uma frequência significativamente maior do alelo T foi observada em pacientes com infarto, quando comparados com um grupo-controle (22). Já em um estudo em população inglesa, foi observada uma frequência significativamente maior de homozigotos TT em um grupo de pacientes com doença coronária e em outro grupo de pacientes com infarto recente (23). Em alguns trabalhos, não foi encontrada relação desta mutação com doença isquêmica (24-26). Entretanto, uma meta-análise (27) mostra uma associação da variante 894G>T, assim como do polimorfismo no íntron 4 do gene, mas não do polimorfismo do promotor do gene da NOsec (polimorfismo -786T>C), com doença coronária.

Alguns estudos foram realizados em nossa população. Rios et al. encontraram associação da variante -786T>C, mas não da 894G>T, com doença coronária (28). Em trabalho realizado por nosso grupo, foi encontrada uma associação da mutação 894G>T com angina instável (29); neste estudo, foram incluídos pacientes referidos para revascularização percutânea, os quais foram divididos em dois grupos, conforme o quadro clínico: grupo 1 - pacientes com angina estável e grupo 2 - pacientes com angina instável, sendo excluídos pacientes assintomáticos. Foi observado que a presença do alelo T (genótipos T/T e T/G combinados) era a única variável com valor preditivo para angina instável, quando controlada para as demais variáveis. Deve-se salientar que ambos os grupos eram similares no que se refere a características demográficas, fatores de risco para doença coronariana e medicação em uso; portanto, o fato da frequência dos genótipos deste polimorfismo ser diferente em uma população homogênea sugere que a angina

na instável seja uma expressão fenotípica do alelo T na população estudada. Foram determinados também os níveis plasmáticos do fator de von Willebrand, um marcador de disfunção endotelial. Observamos que pacientes com angina instável portadores do alelo T apresentavam níveis plasmáticos elevados desse marcador em comparação com portadores do genótipo GG, denotando uma disfunção endotelial (30).

É pouco conhecido se a modificação na seqüência nucleotídica do gene da NOSec, conseqüência do polimorfismo 894G>T, poderia resultar em alterações na expressão fenotípica. Neste sentido, os resultados de alguns estudos sugerem que este polimorfismo teria um efeito funcional sobre a enzima; portadores do alelo T sem doença coronária apresentam disfunção vasomotora coronária, devido ao aumento da resistência microvascular em repouso, efeito não observado em portadores do alelo G. Ademais, este efeito parece ser alelo-dose dependente, já que homozigotos TT apresentam maior disfunção (31). Em outro estudo, também em pessoas sadias, não foi observado efeito do alelo T sobre a resposta vascular à acetilcolina; entretanto, os homozigotos TT apresentaram uma menor síntese de NO endógeno (32). Em nível molecular, o polimorfismo 894G>T resulta em uma fragmentação proteolítica aumentada da enzima NOSec, sugerindo que este polimorfismo tem um efeito funcional sobre a NOSec (33).

## CONCLUSÃO

Há evidências de que o polimorfismo 894G>T não é silencioso, pois gera proteínas com diferente susceptibilidade para a fragmentação enzimática, tendo, portanto, um efeito funcional na proteína da NOSec. Este efeito tem como provável expressão fenotípica a disfunção endotelial observada em portadores do alelo T, sugerindo uma associação do polimorfismo 894G>T com doença coronária.

## REFERÊNCIAS

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
2. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:523-6.
3. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-6.
4. Boje KM, Fung HL. Endothelial nitric oxide generating enzyme(s) in the bovine aorta: subcellular location and metabolic characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:20-6.
5. Forstermann U, Pollock JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F. Calmodulin-dependent endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1788-92.
6. Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res* 1989;65:1-21.
7. Freedman JE, Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost* 2003;1:1183-8.
8. Ignarro LJ. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Biosci Rep* 1999;19:51-71.
9. Cooke JP. Role of nitric oxide in progression and regression of atherosclerosis. *West J Med* 1996;164:419-24.
10. Iturry-Yamamoto G, Alves AA, Picon PD. Propriedades anti-aterogênicas do fator relaxante derivado do endotélio (óxido nítrico). *Arq Bras Cardiol* 1997;69:349-57.
11. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 1986;88:411-5.
12. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol* 1987;92:181-7.
13. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987;7:1057-8.
14. Clancy RM, Leszczynska-Piziak J, Abramson SB. Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J Clin Invest* 1992;90:1116-21.
15. Moilanen E, Vuorinen P, Kankaanranta H, Metsa-Ketela T, Vapaatalo H. Inhibition by nitric oxide-donors of human polymorphonuclear leukocyte functions. *Br J Pharmacol* 1993;109:852-8.
16. Hogg N, Parthasarathy S, Kalyanaraman B. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 1993;15:495.

17. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-7.
18. Lee JS, Adrie C, Jacob HJ, Roberts JD, Zapol WM, Bloch KD. Chronic inhalation of nitric oxide inhibits neointima formation after balloon arterial injury in rats. *Circulation* 1995;92:1232.
19. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993;268:17478-88.
20. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet* 1998;103:65-9.
21. Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998;32:521-6.
22. Shimasaki Y, Yasue H, Yoshimura M, et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1506-10.
23. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298→Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999;100:1515-20.
24. Via M, Lopez-Alomar A, Valveny N, et al. Lack of association between eNOS gene polymorphisms and ischemic heart disease in the Spanish population. *Am J Med Genet A* 2003;116: 243-8.
25. Granath B, Taylor RR, van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:235-41.
26. Wang CL, Hsu LA, Ko YS, Ko YL, Lee YH. Lack of association between the Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of coronary artery disease among Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2001;100:736-40.
27. Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: metaanalysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation* 2004;109:1359-65.
28. Rios DL, Callegari-Jacques SM, Hutz MH. Endothelial nitric oxide synthase and fractalkine chemokine receptor polymorphisms on angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2005;362(1-2):138-46.
29. Iturry-Yamamoto G, Alho C, Zago AC, et al. Associação do polimorfismo G894T do gene da óxido nítrico sintase endotelial (NOSe) com angina instável. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(supl.III):11.
30. Iturry-Yamamoto G, Moriguchi HE, Zago AC, et al. Pacientes com angina instável portadores do polimorfismo G894T do gene da óxido nítrico sintase endotelial (NOSe) apresentam níveis plasmáticos elevados de fator de Von Willebrand. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:59.
31. Naber CK, Baumgart D, Altmann C, Siffert W, Erbel R, Heusch G. eNOS 894T allele and coronary blood flow at rest and during adenosine-induced hyperemia. *Am J Physiol* 2001;281:H1908-12.
32. Sofowora G, Dishy V, Xie HG, et al. In-vivo effects of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:809-14.
33. Tesouro M, Thompson WC, Rogliani P, Qi L, Chaudhary PP, Moss J. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:2832-5.

MANEJO CONTEMPORÂNEO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA:  
NOVOS MARCADORES DE RISCO, ADESÃO ÀS MEDIDAS  
TERAPÊUTICAS E CUSTOS DO TRATAMENTO

CONTEMPORARY MANAGEMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE: NOVEL  
RISK MARKERS, ADHERENCE TO THERAPEUTIC REGIMENS AND COSTS OF  
MEDICAL CARE

Ricardo Stein, Rodrigo Antonini Ribeiro, Anderson Donelli da Silveira, Carisi Anne Polanczyk

**RESUMO**

O Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está em atividade há cerca de 7 anos, consistindo de equipe de médicos, estudantes de graduação e pós-graduação e nutricionistas. Além de prestar assistência ao paciente institucional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e desenvolver o ensino em diferentes cenários, o ambulatório é dirigido à investigação clínica, cujos principais resultados são apresentados nesta revisão. Observamos aumento significativo na prescrição de fármacos orientada pela melhor evidência e a conseqüente melhora no controle de fatores de risco para doença arterial coronariana. Na avaliação dos custos do tratamento identificou-se elevado gasto com o tratamento farmacológico, o qual respondeu por 45% do custo anual total. Estudos recentes têm mostrado associação entre os níveis de proteína C reativa, obtidos em uma aferição isolada, com eventos cardiovasculares. Estamos investigando a associação entre medidas seriadas de proteína C reativa e eventos, demonstrando haver correlação entre níveis aumentados desta e desfechos. Estudos provenientes da literatura internacional têm mostrado associação entre anemia e desfechos em síndrome coronariana aguda; porém, nenhum trabalho avaliou incidência de desfechos em pacientes com doença arterial coronariana crônica e anemia. Em nossa coorte, encontramos uma razão de risco de 4,6 para eventos em pacientes anêmicos, mesmo após ajuste para outros fatores de risco. Os resultados descritos demonstram ser factível e desejável que, no contexto da assistência e ensino, desenvolva-se pesquisa, objetivo de atuação de serviços universitários.

**Unitermos:** Cardiopatia isquêmica, custos de tratamento, marcadores inflamatórios, anemia.

**ABSTRACT**

The Outpatient Clinic for Ischemic Heart Disease at Hospital de Clínicas de Porto Alegre has been effective for 7 years, with a staff of physicians, undergraduate and graduate medical students and nutritionists. Besides providing medical care and training in different scenarios, the clinic is devoted to clinical investigation, whose main contributions are outlined in this review. We verified a significant increase in the prescriptions based on the best evidence, and consequently, an improvement in the control of coronary artery disease risk factors. With regard to the evaluation of costs of medical care, we identified considerable costs on medications, which accounted for 45% of total annual costs. Recent reports have shown association between one determination

---

Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Faculdade de Medicina e Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Ricardo Stein, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/2060, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8287. Fax: (51) 3333-6135. E-mail: kuqui2@terra.com.br.

of C reactive protein and cardiovascular events. We are evaluating serial C reactive protein measures and cardiovascular outcomes, showing the association of high C reactive protein levels and clinical outcomes. Studies found in the literature have demonstrated the association between anemia and acute coronary syndrome, but none has evaluated outcomes in patients with stable coronary artery disease and anemia. In our cohort, the hazard ratio for events in anemic patients was 4.6, which was still significant after adjustment for confounding. These results confirm that it is desirable and feasible to join clinical care, training of students and professionals and research in the clinical scenario, an aim typical of university-affiliated services.

**Key words:** Ischemic heart disease, costs of medical care, inflammatory markers, anemia.

## INTRODUÇÃO

O Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi constituído em 1999, proveniente da fusão de dois grupos de pesquisa – o *Heart Care Network*, sob a coordenação do Dr. Ricardo Stein, e o Grupo de Dor Torácica, liderado pela Dra. Carísi Anne Polanczyk, ambos contando com a supervisão e apoio do Chefe do Serviço de Cardiologia na época, Dr. Jorge Pinto Ribeiro. Desde então, as atividades do ambulatório vêm sendo baseadas em assistência, ensino e pesquisa, princípios que norteiam as ações em saúde desenvolvidas no HCPA. Formado por uma equipe multidisciplinar, o grupo é constituído por acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), alunos de pós-graduação (mestrandos e doutorandos), médicos residentes e médicos contratados, além de uma equipe de nutricionistas. De 1999 até a presente data, mais de 60 indivíduos foram integrados ao grupo através de processo seletivo interno e vivenciaram a exposição ao atendimento dos pacientes cardiopatas isquêmicos, supervisionados por cardiologistas preceptores. Como parte do treinamento, eles recebem informações didáticas através de seminários, clubes de revista, discussão de casos e aulas específicas sobre a coronariopatia e todas as suas nuances.

No tocante à pesquisa clínica, o grupo que atua no ambulatório vem desenvolvendo diferentes linhas de investigação relacionadas à coronariopatia crônica, tendo realizado estudos que geraram publicações recentes relevantes e de impacto no cenário cardiológico nacional. No contexto do manejo contemporâneo da cardiopatia isquêmica, as principais linhas de pesquisa relacionam-se à efetividade e à adesão às medidas terapêuticas baseadas em evidências, em novos preditores de risco e na avaliação dos custos do tratamento que cercam o paciente isquêmico.

Aqui se revisam alguns destes estudos, seus principais resultados, e apontam-se considerações

práticas que podem auxiliar no manejo dos pacientes com cardiopatia isquêmica no nosso meio e também oferecer perspectivas de investigações futuras.

## EFETIVIDADE E GRAU DE UTILIZAÇÃO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Atualmente, a prática da medicina baseada em evidências vem tendo destaque na prática clínica contemporânea, especialmente na cardiologia. A quantidade de ensaios clínicos nesta área é muito grande, com surgimento sistemático de publicações apontando novos paradigmas de terapia farmacológica e de intervenção na cardiopatia isquêmica. Dentre os principais fatores estudados nestes trabalhos, o manejo de fatores de risco clássicos (especialmente diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica) tem sido foco de extensa investigação.

Ainda que muitos estudos mostrem benefícios inequívocos de algumas intervenções, a realidade fora do ambiente de avaliação de eficácia dos ensaios clínicos muitas vezes mostra subutilização de algumas destas terapias. Por exemplo, dados do registro GRACE em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), incluindo centros no Brasil, demonstram que a prescrição de aspirina, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) está aquém da considerada ideal para esta população. Na medida em que o manejo da cardiopatia isquêmica é uma extensão do cuidado dispensado na fase aguda e, talvez, com maiores dificuldades para assegurar adesão, buscamos realizar uma avaliação da evolução temporal da terapia farmacológica prescrita em pacientes coronariopatas crônicos, avaliando também o impacto desta terapia no controle glicêmico, lipídico e pressórico (1).

Neste trabalho, realizado no início do ano de 2003, foram incluídos todos os pacientes em acompanhamento

que tinham seus dados completos. Foram avaliadas as prescrições da primeira e última consulta de cada paciente, além de valores de glicemia, perfil lipídico e pressão arterial (PA). Após um seguimento médio de 21 meses, observou-se um aumento significativo na prescrição de inibidores da ECA (de 55 para 73%), de betabloqueadores (de 70 para 80%) e de estatinas (de 46 para 66%), além de um aumento não significativo na prescrição de ácido acetilsalicílico (AAS) (94 para 95%). Na avaliação de fatores de risco, houve uma redução não significativa de 10 mg/dl na glicemia de jejum, além de uma redução significativa de 16 mg/dl no valor de LDL, assim como a diminuição de 9 mmHg na PA sistólica.

Nesta mesma linha de pesquisa, o ambulatório realizou outro trabalho, de recente publicação nacional (2), investigando o grau de utilização da terapia baseada em evidência em cardiopatia isquêmica, comparando as taxas de ambulatório especializado nesta doença

(grupo I) com ambulatório geral de cardiologia (grupo II). Após análise de 95 pacientes, os quais tinham características clínicas e laboratoriais semelhantes, observou-se percentual semelhante de prescrições das seguintes classes de drogas (grupo I *versus* grupo II): betabloqueadores (58 *versus* 51%), inibidores da ECA (40 *versus* 39%), nitratos (52 *versus* 35%) e antagonistas do cálcio (50 *versus* 26%). O uso de AAS e estatinas, porém, esteve significativamente mais presente nas prescrições do ambulatório especializado: 98 *versus* 84% ( $p = 0,02$ ) na comparação do uso de aspirina, e 60 *versus* 19% ( $p < 0,01$ ) para estatinas. Esses dados sugerem uma maior adesão do ambulatório especializado às diretrizes de tratamento farmacológico baseado em evidência. Em revisão recente destes parâmetros (3) em 349 pacientes, após seguimento médio de  $33 \pm 19$  meses, ocorreram 13,8% de eventos cardiovasculares maiores. O manejo alcançado ao longo deste período no grupo está apresentado na figura 1.

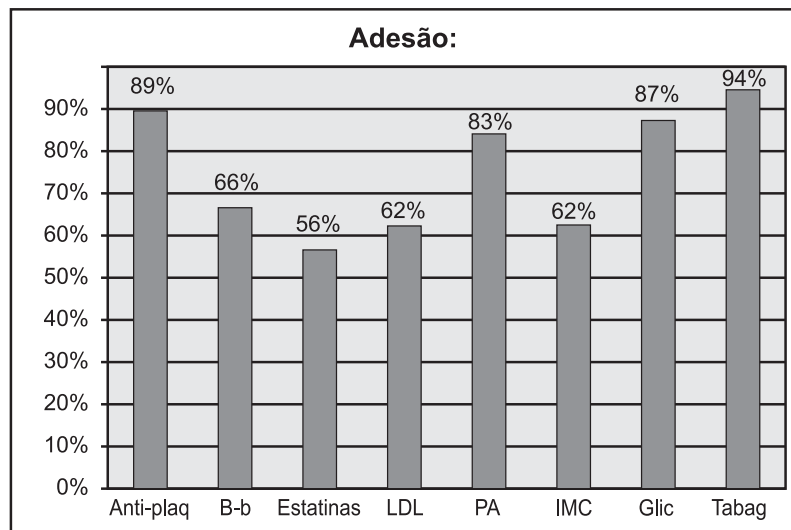


Figura 1. Efetividade de terapia não-farmacológica e farmacológica no manejo da cardiopatia isquêmica em ambulatório especializado.

Anti-plaq = antiagregante plaquetário; B-b = betabloqueador; LDL = LDL colesterol-alvo < 100 mg/dl; PA = PA média < 140/90 mmHg; IMC = índice de massa corporal; Glic = hemoglobina glicada < 7%; Tab = ausência de tabagismo no último ano.

### CUSTOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL

Em vista da quantidade crescente de opções terapêuticas disponíveis para diversas doenças, em cenários de sistemas de saúde com recursos finitos, a preocupação com os gastos públicos e privados em saúde

se torna cada vez mais importante. Sendo a cardiopatia isquêmica a doença que responde pelo maior número de óbitos e internações no país, atrás apenas do acidente vascular cerebral, o conhecimento do impacto econômico desta doença é algo fundamental.

Alguns trabalhos internacionais, em sua maior parte realizados em países desenvolvidos, já determinaram os custos da cardiopatia isquêmica

estável e instável (4,5). No Brasil, a maioria das informações sobre o impacto econômico da cardiopatia isquêmica é proveniente de banco de dados administrativos do DATASUS. Embora possuam um número expressivo de registros e cobertura nacional, os dados refletem os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) com esta doença e não consideram, necessariamente, todos os recursos utilizados. Além disso, apresentam a principal limitação de registros administrativos: baixa confiabilidade das informações. Neste contexto, o Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica desenvolveu uma avaliação com coleta prospectiva de dados sobre o custo do manejo desta doença, avaliando a perspectiva do sistema público de saúde e a do sistema suplementar (6).

Para a realização do estudo, foi composta uma coorte que contou com a participação de todos os pacientes em acompanhamento no ambulatório entre os anos de 2000 e 2004, com pelo menos 1 ano de seguimento. Para a avaliação dos custos, foram coletadas informações sobre todos os exames, procedimentos e internações, além de tratamento farmacológico, e tal material foi compilado no banco de dados do ambulatório. A opção por incluir apenas pacientes com entrada após 2000 foi feita para aumentar a confiabilidade do estudo, visto que todos os dados de exames presentes no banco de dados do ambulatório foram conferidos no sistema de Aplicativos para Gestão Hospitalar (AGH) do HCPA, o qual disponibiliza, através do prontuário *on-line*, informações a partir desta data. Para os custos do sistema público, foram utilizados valores em vigência da tabela do SUS, e para o sistema suplementar, a tabela AMB 96. Após a avaliação dos 147 pacientes arrolados, obteve-se a média do custo total do tratamento anual da cardiopatia isquêmica crônica de R\$ 2.733,00 (mediana R\$ 1.771,00) para o SUS e de R\$ 6.788,00 (mediana R\$ 2.670,00) para os convênios. As grandes diferenças entre média e mediana refletem a natureza assimétrica dos dados, que, por sua vez, decorre do grande incremento nos custos quando há presença de evento cardíaco (que, neste trabalho, foi definido como procedimento de revascularização percutâneo ou cirúrgico e internação por causa cardiovascular). O maior determinante dos custos do sistema público foi o tratamento farmacológico (quase 50% do total), enquanto que, no sistema suplementar, cerca de 70% dos gastos foram compostos por revascularização e internações.

Os resultados deste trabalho foram comparados com avaliações semelhantes em países desenvolvidos. Para tanto, utilizou-se a técnica de conversão para dólares internacionais, a qual, além da conversão pelo câmbio, ajusta os valores pelo poder de compra do dinheiro em diferentes países. Os resultados mostraram

que, comparativamente aos Estados Unidos e ao Reino Unido, os custos no Brasil foram proporcionalmente maiores, especialmente quanto ao acompanhamento ambulatorial, desconsiderando eventos e intervenções.

## MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Nas últimas décadas, importantes estudos básicos, experimentais, epidemiológicos e clínicos demonstraram o papel da inflamação e seus mecanismos celulares e moleculares na fisiopatogenia da aterogênese. O maior reconhecimento do componente inflamatório da aterosclerose permite o uso potencial de alguns marcadores como indicadores da aterogênese e preditores de complicações ateroscleróticas. Muitos trabalhos evidenciam o aumento de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), mieloperoxidase (MPO), interleucina 6, 10 e 18, fibrinogênio, entre outros (7-10), no sangue de pacientes com angina instável. Esses estudos demonstraram inclusive que o incremento sérico dos marcadores apresentava correlação com o prognóstico (11). Por outro lado, não foi observado um aumento dos valores em pacientes com angina estável (12,13), nem correlação com o nível de estenose da coronária (13).

Embora muitos avanços tenham sido feitos na avaliação e manejo dos casos de instabilização de doença aterosclerótica coronariana, os mecanismos fisiopatogênicos das instabilizações agudas não estão completamente elucidados. Elevações dos marcadores inflamatórios observados nestas condições podem ser atribuídas à necrose miocárdica, dano por isquemia-reperfusão ou doença aterosclerótica mais grave; entretanto, evidências sugerem uma ativação de processo inflamatório sistêmico, provavelmente precedendo estes quadros. Os marcadores inflamatórios parecem ter um papel importante na gênese da instabilização de placas ateroscleróticas, porém, uma relação temporal causal ainda não foi descrita em indivíduos com quadros estáveis. Também não é conhecido o comportamento destes marcadores ao longo de um período de tempo e sua associação com sintomas ou piora da classe funcional. O entendimento do início de um processo de instabilização poderia trazer informações muito relevantes para o estudo da prevenção de casos de angina instável e infarto agudo do miocárdio.

Neste contexto, estamos desenvolvendo uma linha de pesquisa com o objetivo de identificar o valor de marcadores inflamatórios coletados sistematicamente em pacientes com cardiopatia isquêmica estável na predição de eventos coronarianos agudos. Em uma análise preliminar deste estudo, avaliou-se o valor



prognóstico independente da MPO e da PCR para eventos cardiovasculares em pacientes com cardiopatia isquêmica estável (14). Após um seguimento médio de  $12 \pm 5$  meses, os níveis da PCR foram maiores nos pacientes que apresentaram evento agudo ( $5,7$  versus  $3,7$ ,  $p = 0,008$ ). Entretanto, os níveis da MPO não diferiram entre os grupos com e sem evento ( $21 \pm 27$  versus  $18 \pm 22$ ,  $p = 0,6$ ). Em outro estudo, com delineamento transversal, não se encontrou relação entre os níveis de PCR e MPO ( $r = 0,07$ ,  $p = 0,3$ ) (15). Nesse mesmo estudo, os níveis de PCR apresentaram associação com fatores agravantes da doença coronariana, como obesidade, elevação do LDL-colesterol e idade, dentre outros. Por outro lado, os níveis de MPO estiveram associados com preditores de dano vascular endotelial, como fração de ejeção e depuração da creatinina endógena calculada. Estes dados sugerem que estes marcadores sinalizem etapas diferentes do processo fisiopatológico da doença aterosclerótica.

Em um futuro próximo, após o término das coletas das amostras de sangue, também serão realizadas dosagens de peptídeo natriurético tipo-B e das interleucinas 10 e 18, com o intuito de avaliar o comportamento desses marcadores nos pacientes isquêmicos estáveis.

## ANEMIA E CARDIOPATIA ISQUÊMICA

A anemia tem sido amplamente estudada como fator de risco para desfechos desfavoráveis em pacientes com disfunção ventricular e insuficiência cardíaca (16-18). Em estados anêmicos mais graves e crônicos, como ocorre nos pacientes com insuficiência renal, há um aumento do trabalho cardíaco e do fluxo sanguíneo como mecanismo compensatório. Estas mudanças levam a um aumento da tensão nas paredes do ventrículo esquerdo e das artérias, podendo ocasionar processos de hipertrofia e remodelamento ventricular e de arteriosclerose (19). Sarnak et al. (20), em um estudo de coorte prospectivo, investigaram anemia basal como um preditor de risco em pacientes sem doença cardiovascular prévia. Após um seguimento médio de 6 anos, foi encontrado um risco 1,4 vezes maior para eventos cardiovasculares.

Alguns estudos também demonstram associação de anemia com pior evolução em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (21,22). Em um estudo recente (23) – uma análise *post hoc* de 16 ensaios clínicos randomizados da série TIMI –, foi pesquisada a associação de níveis de hemoglobina com desfechos clínicos em pacientes com SCA. Pacientes com SCA com supradesnível do segmento ST tiveram seu risco

para morte cardiovascular aumentado em 21% para cada 1 g/dl de hemoglobina abaixo de 14 g/dl. Já os pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST, quando avaliado um desfecho combinado composto por morte, infarto agudo do miocárdio e isquemia recorrente, apresentaram um risco de 1,4 vezes para cada 1 g/dl abaixo de 11 g/dl.

Em modelo teórico aplicável à isquemia miocárdica, propõe-se que essa seja resultante de um desequilíbrio entre fatores que regulam a oferta e a demanda de oxigênio ( $O_2$ ) para a célula miocárdica. A anemia, com o seu conseqüente aporte diminuído de  $O_2$ , poderia estar associada a uma pior evolução em pacientes isquêmicos. Frente a essa indagação, e também à escassez de estudos investigando a relação entre anemia e cardiopatia isquêmica estável, realizamos estudo com o objetivo de avaliar a prevalência de anemia em coorte de pacientes com cardiopatia isquêmica crônica e estimar o seu impacto nos eventos cardiovasculares, sintomas e necessidade de revascularização (24). Após análise multivariada, a anemia conferiu uma razão de risco (RR) de 4,6 (IC 95% 2,3-8,9) para eventos cardiovasculares maiores. A análise de sobrevida, evidenciada através do modelo de regressão de Cox, demonstrou que a presença de anemia é um fator de pior prognóstico e de menor sobrevida livre de eventos (figura 2). A anemia também esteve associada a uma maior necessidade de revascularização, maior presença de dor anginosa e de uso crônico de nitratos.

Frente a esses resultados, estudos prospectivos estão sendo realizados no nosso ambulatório, visando identificar a relação entre a etiologia da anemia e eventos cardiovasculares e, além disso, identificar se a presença de anemia é um fator de risco independente ou um marcador de doença mais grave subjacente. Para o futuro, também podemos traçar um panorama contemplando estudos experimentais, com o intuito de quantificar o efeito da correção das etiologias de anemia e de algumas terapias empíricas, como a eritropoietina, nos sintomas e eventos cardiovasculares.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica do HCPA se transformou em uma coorte local robusta, a qual contempla a educação de futuros médicos, pós-graduandos, médicos residentes e outros agentes de saúde, promove a assistência cardiológica especializada para mais de 450 pacientes e desenvolve pesquisa no sentido de buscar avaliar a efetividade de terapias comprovadas em ensaios clínicos realizados em outros locais.

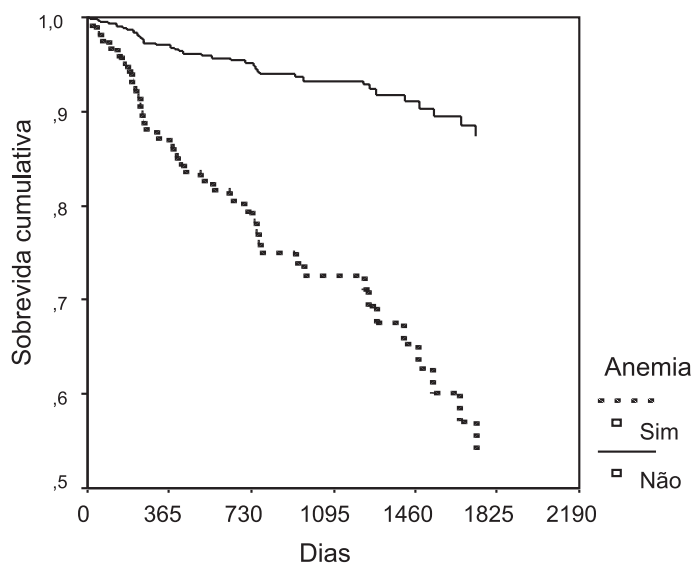


Figura 2. Sobrevida livre de eventos estratificada para presença ou ausência de anemia.

Dentro deste escopo, o Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica busca poder se tornar um programa de extensão junto à UFRGS, servindo como meio para o aperfeiçoamento científico do atendimento de pacientes portadores de cardiopatia aterosclerótica estabelecida.

## REFERÊNCIAS

1. Bandeira de Mello RG, Ferrugem EL, Ribeiro RA, et al. Efetividade da terapia farmacológica baseada em evidência na prevenção secundária de cardiopatia isquêmica. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(Supl III):115.
2. Stein R, Alboim C, Campos C, Mello RB, Rosito GA, Polanczyk CA. Variabilidade entre cardiologistas na abordagem aos pacientes em prevenção secundária da cardiopatia isquêmica. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:223-6.
3. Ritta H, Melchior R, Alberton D, et al. Efetividade do manejo da cardiopatia isquêmica crônica a longo prazo. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl IV):95.
4. Russell MW, Huse DM, Drowns S, Hamel EC, Hartz SC. Direct medical costs of coronary artery disease in the United States. *Am J Cardiol* 1998;81:1110-5.
5. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. The current cost of angina pectoris to the National Health Service in the UK. *Heart* 2003;89(8):848-53.
6. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, et al. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil. Perspectiva pública e privada. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(1):3-8.
7. Abdelmoutaleb I, Danchin N, Ilardo C, et al. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;137:346-51.
8. Lindmark E, Wallentin L, Siegbahn A. Blood cell activation, coagulation, and inflammation in men and women with coronary artery disease. *Thromb Res* 2001;103:249-59.
9. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-9.
10. Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I, et al. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart* 2001;85:571-5.
11. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:449-55.
12. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, et al. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1917-23.

13. Li JJ, Jiang H, Huang CX, et al. Elevated level of plasma C-reactive protein in patients with unstable angina: its relations with coronary stenosis and lipid profile. *Angiology* 2002;53:265-72.
14. Melchior R, Camargo PS, Polanczyk CA, et al. Implicação prognóstica da mieloperoxidase e proteína C reativa em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl IV):16.
15. Camargo PS, Melchior R, Silveira AD, et al. Marcadores inflamatórios na doença coronariana estável: proteína C reativa de alta sensibilidade e mieloperoxidase. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl IV):50.
16. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-62.
17. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.
18. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation* 2003;107:223-5.
19. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):14-8.
20. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27-33.
21. Reinecke H, Trey T, Wellmann J, et al. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003;24:2142-50.
22. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, et al. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:541-6.
23. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-9.
24. Silveira AD, Stein R, Polanczyk CA, et al. Anemia é um fator independente de morbimortalidade em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl IV):12.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: PREVALÊNCIA E MECANISMOS FISIOPATOGÊNICOS

### HYPERTENSION: PREVALENCE AND PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISMS

Flávio Danni Fuchs, Renan Stoll Moraes, Miguel Gus, Guido Aranha Rosito, Sandra Costa Fuchs, Leila Beltrami Moreira

#### RESUMO

A prevalência de hipertensão arterial, agravo de saúde com distribuição internacional, também é alta em Porto Alegre. Seus fatores de risco – obesidade, predisposição familiar, consumo abusivo de bebidas alcoólicas – foram encontrados em estudos epidemiológicos conduzidos pela unidade de Hipertensão Arterial, ao lado do risco independente propiciado por baixo nível socioeconômico, um aspecto que merece investigações específicas. A interação entre história familiar de hipertensão arterial e consumo aumentado de cloreto de sódio é um mecanismo fisiopatogênico da doença identificado em modelo experimental e em indivíduos jovens vivendo na comunidade. O consumo abusivo de bebidas alcoólicas pode aumentar a pressão arterial nas fases de depuração do etanol, como se demonstrou, sob condições experimentais, em jovens voluntários normotensos e em indivíduos vivendo em comunidades. Exposições ambientais ao excesso de sal, calorias e álcool explicam grande parte dos casos de hipertensão arterial.

**Unitermos:** Hipertensão arterial, prevalência, mecanismos fisiopatogênicos, álcool, sal, predisposição familiar.

#### ABSTRACT

Arterial hypertension, which is a cardiovascular risk factor with a worldwide distribution, is highly prevalent in Porto Alegre, Brazil. Risk factors for hypertension – obesity, familial predisposition, abusive intake of alcoholic beverages – were identified in epidemiological studies carried out by the hypertension unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The independent risk for hypertension resulting from low socioeconomic level requires further investigation. An interaction between familial predisposition to arterial hypertension and higher salt intake is a pathophysiologic mechanism of the disease, identified in experimental models and in free-living individuals. Abusive consumption of alcoholic beverages may increase blood pressure during the vanishing period, a mechanism demonstrated, under experimental conditions, in young normotensive volunteers, and in free living-individuals. Excessive consumption of calories, salt and alcohol explains the incidence of most cases of arterial hypertension.

**Key words:** Arterial hypertension, prevalence, pathophysiologic mechanisms, alcohol, salt, familial predisposition.

---

Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia e Unidade de Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Flávio Danni Fuchs, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 2101-8420. Fax: (51) 2101-8420. E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br.

## INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica, como fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, causa da cardiopatia hipertensiva e fator etiológico de alterações degenerativas de glomérulos e retina, tem importância central em inúmeras causas de perda de saúde de indivíduos e populações (1). Assim, tem se constituído em prioridade maior da pesquisa médica, que busca descrever sua frequência, descobrir suas causas, entender suas manifestações e identificar meios efetivos de prevenção e controle. Conhecer a prevalência de hipertensão em nosso meio, valendo-se de estudos epidemiológicos e, juntamente com estes, de modelos experimentais para investigar seus mecanismos fisiopatogênicos, é o objetivo de nossa pesquisa, cujos principais resultados são descritos a seguir.

## PREVALÊNCIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Diversos inquéritos populacionais demonstraram que hipertensão arterial tem alta prevalência no Brasil, variando entre 11 e 25% dos adultos. Os níveis de pressão arterial empregados para o diagnóstico de hipertensão arterial nos estudos epidemiológicos eram, anteriormente, de 160/95 mmHg. No Rio Grande do Sul, há tradição no desenvolvimento destes inquéritos, sendo o único estado em que há uma antiga estimativa de prevalência para todo o território (2).

Na Unidade de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, criou-se, em 1989, uma linha de pesquisa para o estabelecimento da prevalência de hipertensão arterial em Porto Alegre e para o estudo de seus fatores de risco (3). Utilizando-se de um estudo observacional, analítico, de delineamento transversal de uma amostra representativa dos adultos da região urbana, identificou-se prevalência de 12,6% (IC = 10,6 a 14,6), pelo critério de 160/95 mmHg, chegando até 29,8% (IC = 27,1 a 32,5), quando se considerou pressão de 140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos como critério diagnóstico. A prevalência de hipertensão aumentou com a idade e foi maior em indivíduos obesos, com história familiar de hipertensão, de menor escolaridade e abusadores de álcool (consumo igual ou superior a 30g/dia). Estes fatores de risco foram independentes de outros fatores etiológicos.

Com os dados do mesmo levantamento, foi possível descrever a prevalência de fumantes – 34,9% (IC 95% de 31,9% a 37,8%) (4) –, de consumidores abusivos – 15,5% (13,4% a 17,7%) – e compulsivos –

9,3% (7,6% a 11,0%) – de bebidas alcoólicas (5) em Porto Alegre, assim como seus respectivos fatores de risco. A prevalência de obesidade – 28% (3) – foi também estudada quanto a seus identificadores, demonstrando-se o bom desempenho diagnóstico da medida isolada da cintura (6).

Recentemente, concluiu-se a coleta de dados do seguimento desta coorte de porto-alegrenses, que também constituiu-se em novo estudo transversal para o estudo de outras associações com hipertensão arterial. Em uma subamostra, estudada com ecocardiograma, identificou-se que os índices de normalidade para diversos parâmetros provavelmente excedem os limites adequados para populações brasileiras (7).

A análise da coorte, com conhecimento do estado vital de 90% dos participantes avaliados inicialmente, permitiu demonstrar que fatores de risco tradicionais para a incidência de doença cardiovascular, particularmente hipertensão arterial, são também importantes em nosso meio (8).

## FISIOPATOGENIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Algumas vezes, é possível detectar uma causa para a elevação crônica da pressão arterial – a hipertensão secundária. Na grande maioria das vezes, no entanto, não se isola um fator causal, atribuindo-se a elevação a uma interação entre predisposição genética (história familiar de hipertensão) e fatores ambientais, como obesidade, excessiva ingestão de cloreto de sódio, insuficiente consumo de potássio e uso abusivo de bebidas alcoólicas.

O rim desempenha papel central na fisiopatogenia de praticamente todos os casos de hipertensão arterial, pois é órgão responsável pela regulação crônica da pressão arterial. Nos pacientes com hipertensão essencial, aceita-se que a capacidade intrínseca renal de excretar cloreto de sódio seja fator primordial no estabelecimento dos níveis de pressão arterial ao correr da existência. A quantidade de cloreto de sódio ingerida por populações aculturadas é amplamente superior às necessidades de reposição. Tendo o rim normal a habilidade de excretar catabólitos orgânicos sem excretar cloreto de sódio, as perdas diárias corresponderiam somente às insensíveis, por suor, descamação de mucosas e outras, em um total que só excepcionalmente excede 2 gramas diários. A maioria dos sistemas biológicos que influenciam o balanço de cloreto de sódio – apetite por sal, sistema renina-angiotensina, sistema simpático, hormônio antidiurético – está regulada para sua obtenção e retenção, pois, em

condições naturais, só se dispunha do sal naturalmente contido nos alimentos. Com a industrialização e disponibilidade de grandes quantidades de sal, reverteu-se o papel renal primário no balanço de sódio, cabendo-lhe agora excretar o correspondente a mais de 10 gramas de sal ingeridos diariamente por habitantes de comunidades ditas civilizadas.

A diferente capacidade intrínseca renal em excretar cloreto de sódio determina que uma proporção dos indivíduos, geralmente aqueles mais competentes em reter sódio, só excrete a sobrecarga frente a aumentos da pressão de filtração, variável dependente da pressão de perfusão e, portanto, da pressão arterial. Durante um certo período, o aumento da pressão arterial é transitório, pois a excreção do excesso de sódio reduz o volume extravascular e, portanto, a pressão arterial. A repetição diária deste fenômeno causa sobrecarga circulatória intermitente, levando à vasoconstrição em múltiplos territórios, mecanismo fisiológico que garante perfusões teciduais em níveis adequados. O estresse vascular determina, em prazos variáveis, a hipertrofia de musculatura lisa, uma forma fixa de controlar o fluxo tecidual frente a regimes pressóricos sustentadamente elevados, gerando o estado hemodinâmico típico da hipertensão arterial sistêmica estabelecida.

Os mecanismos fisiopatogênicos descritos encontram subsídios provindos de inúmeros modelos de investigação, que incluem desde estudos observacionais ecológicos até a caracterização do genoma promotor da poupança de sódio. A forte predisposição familiar para hipertensão arterial seria carregada pelo genoma das características intrínsecas renais ou dos fatores que influenciam a função emunctoria renal de cloreto de sódio.

Nosso grupo tem algumas contribuições originais que se inserem nesta linha de interpretação. Entre 17 jovens voluntários, identificou-se que os que tinham pelo menos um dos pais com hipertensão arterial responderam de forma diversa a 9 dias de sobrecarga salina (9). Nos 3 primeiros dias, a pressão arterial elevou-se em comparação ao grupo sem predisposição familiar, retornando a níveis similares após. O balanço de sódio não se modificou.

Em busca da identificação deste fenômeno em indivíduos vivendo em condições usuais, coletou-se, no estudo de prevalência anteriormente descrito, urina de 12 horas em uma subamostra equiprobabilística. Pela mediana da excreção urinária de sódio nas 12 horas, dividiram-se os indivíduos avaliados, não hipertensos e com menos de 35 anos de idade, em altos e baixos excretadores de sódio na noite de coleta, correspondendo a altos e baixos consumidores de sódio no dia anterior, quando a pressão arterial foi aferida. Na análise, houve

interação independente entre a excreção de sódio e a predisposição familiar para hipertensão com os níveis pressóricos aferidos. Quando coexistiram alto consumo de sódio e forte predisposição familiar para hipertensão, a pressão arterial foi mais alta do que em todas as outras associações de predisposição e consumo de sódio (figura 1) (10).

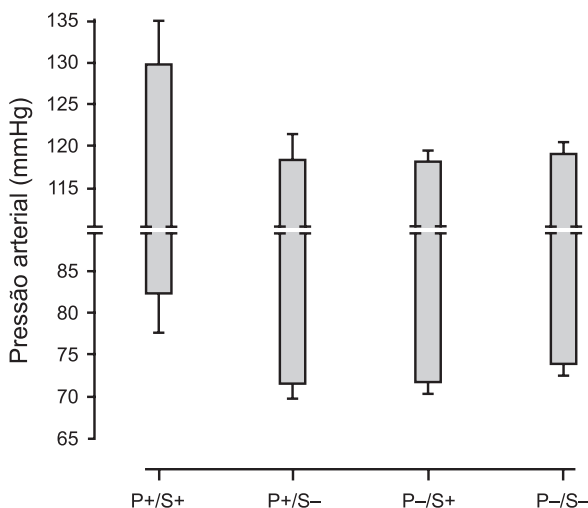


Figura 1. Influência da predisposição familiar para hipertensão e sobrecarga de sódio sobre a pressão arterial de jovens não-hipertensos. Adaptado de Moraes et al. (10).

P = predisposição familiar; (+) = forte; (-) = não forte.  
S = sobrecarga de sódio; (+) = alta; (-) = baixa.

As duas grandes causas que não têm seus mecanismos produtores de hipertensão explicados, isoladamente, pelo modelo fisiopatogênico descrito são a obesidade e o abuso de bebidas alcoólicas. O estudo da influência da obesidade na prevalência de hipertensão em nosso meio foi anteriormente descrito (3). Os mecanismos pelos quais a obesidade aumenta a pressão arterial apontam para uma síndrome metabólica, que inclui hiperinsulinemia (11). Acredita-se que a insulina seja um fator de risco para hipertensão, por promover efeitos anabolizantes, com conseqüente retenção de sódio.

No estudo de coorte anteriormente descrito, foi possível estudar uma subamostra de participantes normotensos na avaliação, avaliando-se a incidência de hipertensão arterial em um seguimento médio de 6 anos. Ali, identificou-se que a circunferência da cintura tem associação mais intensa com a incidência de hipertensão arterial que o índice de massa corporal (12). Em análise subsequente, demonstrou-se que índices

compostos pela divisão da circunferência da cintura pela circunferência da altura do quadril ou pela altura, isoladamente ou exponenciada ao quadrado ou ao cubo, têm mais forte associação com a incidência de hipertensão arterial (13).

Com os dados do segundo estudo transversal, foi possível comparar o risco atribuível à obesidade na causação de hipertensão em Porto Alegre e nos Estados Unidos, neste caso, utilizando-se os dados do NHANES (14). Em ambas as populações, praticamente 40% dos casos de hipertensão arterial são atribuíveis a excesso de peso ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ).

Para o álcool, aventam-se vários mecanismos, como, por exemplo, um pós-efeito (rebote) adrenérgico que se segue aos efeitos diretos do álcool, sabidamente um vasodilatador. Há diversas contribuições internacionais de nosso grupo nesta área. Em um experimento com voluntários jovens normotensos, testou-se o efeito de placebo e doses crescentes de etanol – 15, 30 e 60 g – sobre a pressão arterial aferida por monitorização ambulatorial (MAPA). A pressão arterial caiu, proporcionalmente à dose de etanol, nas primeiras horas após a ingestão, feita em um período de 1 hora no fim da manhã. À noite, houve amortecimento do descenso noturno de forma proporcional à quantidade ingerida (15). O efeito hipotensor agudo do etanol contido no vinho, seguido por amortecimento do descenso noturno, foi também identificado em uma amostra de hipertensos obesos (16).

Uma das hipóteses principais de nosso estudo epidemiológico era caracterizar as relações entre os consumos de bebidas alcoólicas e a pressão arterial (17). Além de identificar uma associação positiva entre consumo de etanol, níveis pressóricos e prevalência de hipertensão arterial, concordando com outras observações, nosso estudo confirmou as observações do estudo experimental anteriormente descrito. A pressão arterial foi menor nos indivíduos consumidores de etanol que a tiveram aferida proximamente à ingestão, mais elevada nos que tinham bebido há algumas horas, e novamente mais baixa quando o tempo desde o consumo excedia a 24 horas (figura 2).

Trabalhando com dados de grande estudo de coorte dos Estados Unidos (*Atherosclerosis Risks in Communities, ARIC Study*), tivemos oportunidade de descrever a associação longitudinal entre o consumo de bebidas alcoólicas e a incidência de hipertensão arterial, mais intensa nos indivíduos de raça negra (18). Na mesma base de dados, verificou-se que o consumo de bebidas alcoólicas se associava de forma diversa com a incidência de infarto do miocárdio, na dependência da raça dos indivíduos (19). Este fato, associado a menor incidência de infarto em bebedores muito ocasionais de bebidas

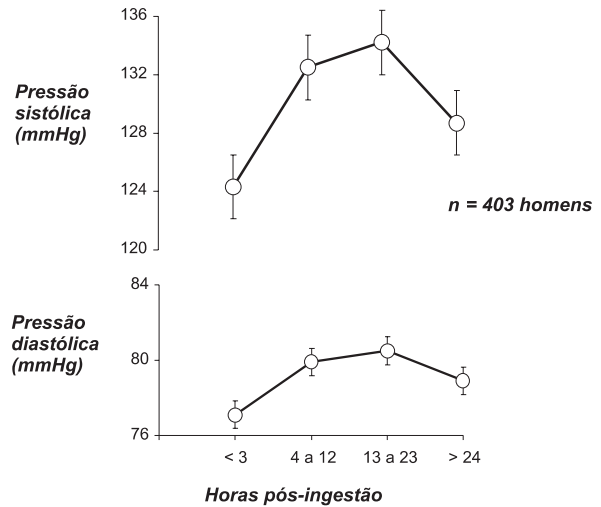


Figura 2. Variação da pressão arterial em relação ao tempo decorrido desde a última ingestão de bebidas alcoólicas. Adaptado de Moreira et al. (17).

alcoólicas, levou ao questionamento do potencial efeito protetor do álcool, contido em qualquer bebida, sobre a incidência de cardiopatia isquêmica. Evidências recentes de ensaio clínico (20), incapaz de identificar efeitos cardiovasculares de componentes do vinho, reforçam a interpretação de que o efeito protetor associado ao consumo de quantidades moderadas de bebidas alcoólicas identifique somente o menor risco destes indivíduos, devido a outras características e comportamentos. Tivemos oportunidade de apresentar esta visão em editorial para o periódico *Hypertension* (21).

## CONCLUSÃO

Hipertensão essencial é um conceito certamente ultrapassado, pois muito se sabe sobre sua causação, independentemente dos casos tradicionais de hipertensão secundária. Exposições ambientais ao excesso de sal, calorias e álcool explicam grande parte dos casos de hipertensão arterial, devendo se constituir em foco de estratégias preventivas.

## REFERÊNCIAS

1. Fuchs FD. Hipertensão arterial sistêmica. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, eds. Medicina ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2004.
2. Achutti A, Medeiros AB. Hipertensão arterial no

- Rio Grande do Sul. *Bol Saude SSMA-RS* 1985;12:2-72.
3. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:473-9.
  4. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de tabagismo e fatores em Porto Alegre. *Rev Saude Publica* 1995;29:46-51.
  5. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, et al. Alcoholic beverages consumption and associated factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. *J Stud Alcohol* 1996;57:253-9.
  6. Gus M, Moreira LB, Pimentel M, Gleisner AL, Moraes RS, Fuchs FD. Associação entre diferentes indicadores de obesidade e hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1998;70:111-4.
  7. Schwartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schwartzman M, Moreira LB. Normal values of echocardiographic measurements: a population-based study. *Arq Bras Cardiol* 2000;75:107-14.
  8. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2003;90:205-11.
  9. Fuchs FD, Wannmacher CD, Wannmacher L, et al. Effect of sodium intake on blood pressure, serum levels and renal excretion of sodium and potassium in normotensives with and without familial predisposition to hypertension. *Braz J Med Biol Res* 1987;20:25-34.
  10. Moraes RS, Fuchs FD, Costa FD, Moreira LB. The influence of familial predisposition to hypertension on the association between urinary sodium excretion and blood pressure in a population-based sample of young adults. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:799-803.
  11. Gus M, Fuchs FD. Obesidade e hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:565-70.
  12. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:50-3.
  13. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, et al. Anthropometric indices and the incidence of hypertension: a comparative analysis. *Obesity Res* 2005;13:1515-7.
  14. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, Gus M, Wiehe M. Risk factors for cardiovascular diseases: a comparison of prevalence in Porto Alegre, Brazil, and the USA. *Prev Control* 2005;1:37.
  15. Rosito GA, Duncan BB, Fuchs FD. Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24-hour blood pressure in normotensive subjects. *Am J Hypertension* 1999;12:236-40.
  16. Foppa M, Fuchs FD, Preissler L, Andrighetto A, Rosito GA, Duncan BB. Wine with the noon meal lowers post meal blood pressure: randomized trial in centrally obese patients. *J Stud Alcohol* 2002;63:247-51.
  17. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. Alcohol intake and blood pressure: the importance of the time elapsed since last drink. *J Hypertens* 1998;16:175-80.
  18. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 2001;37:1242-50.
  19. Fuchs FD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:466-74.
  20. Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM, Barden A, Beilin LJ, Puddey IB. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 2005;45:874-9.
  21. Fuchs FD. Vascular effects of alcoholic beverages: is it only alcohol that matters? [editorial] *Hypertension* 2005;45:851-2.



## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: ESTUDOS DIAGNÓSTICOS

### *HYPERTENSION: DIAGNOSTIC STUDIES*

Flávio Danni Fuchs, Miguel Gus, Gerson Nunes, Marcelo Maestri, Mário Wiehe, Elton Ferlin,  
Sandra Costa Fuchs, Leila Beltrami Moreira

#### **RESUMO**

Confirmação diagnóstica e avaliação de repercussão sobre órgãos-alvo são passos críticos na avaliação de pacientes hipertensos. Demonstramos a importância da aferição repetida da pressão arterial, do tamanho do manguito e da temperatura ambiente para o diagnóstico de hipertensão arterial. Cefaléia tem associação fortuita com pressão arterial, assim como epistaxe. A tradicional classificação de Keith & Wagener (KW) não tem paralelismo com a gravidade da hipertensão arterial. A associação entre anormalidades fundoscópicas isoladas e pressão arterial é fortemente influenciada pela idade dos pacientes. O método microdensitométrico, desenvolvido em nosso serviço em conjunto com a engenharia biomédica, pode aumentar a eficiência da fundoscopia em prever eventos cardiovasculares. Os achados descritos demonstram a importância de se empregar adequadas rotinas diagnósticas de hipertensão arterial e contribuem para o esclarecimento de muitas falsas associações com hipertensão arterial.

**Unitermos:** Pressão arterial, hipertensão arterial, medidas repetidas, temperatura ambiente, cefaléia, epistaxe, alterações fundoscópicas.

#### **ABSTRACT**

The confirmation of the diagnosis and the evaluation of end-organ damage are indispensable steps in the care of hypertensive patients. Repeated blood pressure measurements, cuff size and room temperature influence the diagnosis of hypertension. Headache and epistaxis have a casual association with blood pressure. The traditional Keith-Wagener (KW) classification does not vary in parallel with the severity of hypertension. The association between isolated fundoscopic abnormalities and blood pressure is strongly influenced by age. The microdensitometric method, developed in our service with the collaboration of the bioengineering division, may improve the efficiency of funduscopy in predicting cardiovascular events. These findings confirm the importance of following the recommendations to measure blood pressure and contribute to the understanding of several false associations with hypertension.

**Key words:** Blood pressure, hypertension, repeated measurements, room temperature, headache, epistaxis, fundoscopic abnormalities.

---

Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia e Unidade de Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Flávio Danni Fuchs, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Av. Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 2101-8420. Fax: (51) 2101-8420. E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br.

## INTRODUÇÃO

Confirmação diagnóstica e avaliação de repercussão sobre órgãos-alvo são passos incorporados à avaliação corriqueira de pacientes com hipertensão arterial sistêmica. Apesar de se constituírem rotinas normatizadas por diversos comitês internacionais e nacionais, ainda incluem aspectos passíveis de perquirição científica, como se demonstra a seguir. A maior parte das investigações diagnósticas em hipertensão arterial realizadas pela Unidade de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi feita no ambulatório de hipertensão arterial, onde está em andamento, há mais de 10 anos, estudo observacional, de delineamentos transversal e longitudinal, prospectivamente planejado para investigar aspectos diagnósticos e terapêuticos da doença (1). Há, também, resultado de pesquisas conduzidas em estudos epidemiológicos.

## MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

O risco de hipertensão arterial sistêmica é mais fortemente representado pelos valores usuais de pressão arterial (2). Reações de alerta promovem elevações espúrias da pressão arterial em muitos indivíduos, especialmente quando da aferição por médicos. Para contornar esse problema, utilizam-se recursos diagnósticos adicionais, como a medida eletrônica e repetida da pressão arterial por várias horas – monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) –, a aferição no domicílio e a aferição repetida em consultório.

Uma das primeiras observações sistematizadas do ambulatório de hipertensão arterial a ser publicada no

Brasil (3) e internacionalmente (4) descreveu o comportamento da pressão arterial durante aferições repetidas. A pressão arterial sistólica caiu em quase 10 mmHg, e a diastólica, 5 mmHg, em média, entre a primeira e a sexta aferição, realizada em 3 dias, sem qualquer intervenção entre estas (figura 1). O ensinamento pragmático foi o de evitar-se rotular indivíduos de hipertensos antes de confirmar valores altos iniciais por aferições repetidas da pressão arterial. Sobre quais valores devem ser considerados para estabelecer médias diagnósticas ainda não há consenso entre os comitês normativos. Uma alternativa consiste em utilizar a média de todas as aferições. Pode-se também considerar que pessoas com pressão elevada em algumas aferições e normal em outras não são hipertensas, sendo candidatas a medidas de prevenção primária de hipertensão arterial.

Esta observação, em conjunto com estudos sobre o efeito do tamanho do manguito sobre os valores pressóricos aferidos (5) e em paralelo com o estrito seguimento de normas de medida da pressão arterial, demonstrou uma alta frequência de diagnósticos inadequados entre os pacientes encaminhados. Quase 20% dos pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão, feito por médico, atendidos em nosso ambulatório, foram considerados normotensos após correta avaliação (6).

## PRESSÃO ARTERIAL E TEMPERATURA AMBIENTE

A associação entre temperatura ambiente e pressão arterial, demonstrada em alguns estudos, é geralmente negligenciada em rotinas diagnósticas. Em dois contextos – ambulatorial e populacional –, demonstra-

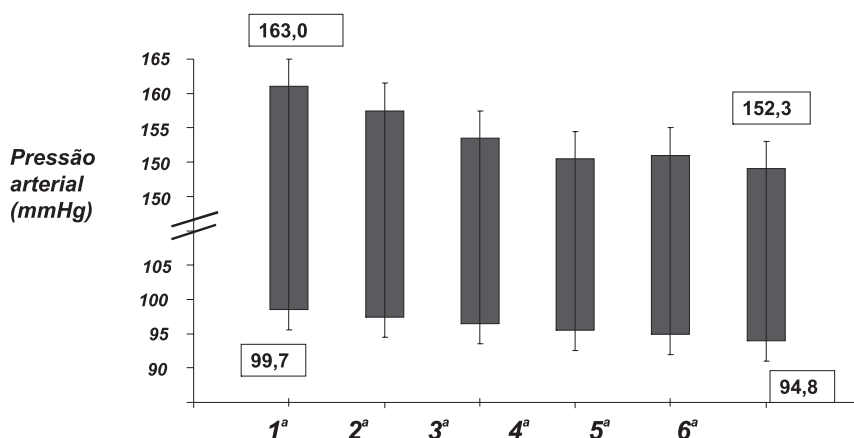


Figura 1. Comportamento da pressão arterial ante medidas repetidas em amostra de pacientes hipertensos atendidos em serviço de referência. Adaptado de Fuchs et al. (4).

mos existir associação de forte intensidade entre aqueles parâmetros. Em pacientes atendidos no ambulatório, identificou-se que 77% dos pacientes atendidos em dias com temperatura ambiental inferior a 10 °C não estavam com a pressão arterial adequadamente controlada, comparativamente a 31% nos dias de temperatura ambiental superior a 30 °C (7). No estudo epidemiológico representativo da cidade de Porto Alegre, a pressão diastólica nos dias com temperatura ambiental inferior a 10 °C foi de 86,2 mmHg, comparativamente a 77,4 mmHg nos dias com temperatura superior a 30 °C (8).

### CEFALÉIA E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Cefaléia e hipertensão arterial estão, certamente, entre os dois achados clínicos mais comumente associados em serviços de emergência. A literatura tem reafirmado a inexistência de uma associação consistente entre os dois diagnósticos. Especula-se, também, que a causalidade seja reversa, ou seja, que a crise de cefaléia aumente a pressão arterial. A consistência dos dados internacionais que negam a existência de associação ainda deixa a desejar, propiciando que muitos livros, textos e revisões ainda julguem haver uma associação causal, pelo menos em hipertensão grave ou secundária. Em uma amostra de pacientes de nosso ambulatório, procedeu-se a aferição da pressão arterial por MAPA, em conjunto com meticulosa avaliação da ocorrência de cefaléia e seus subtipos durante a realização do exame, propiciando os achados apresentados na figura 2 (9). Como pode

se ver ali, não houve antecedência de aumento da pressão arterial sobre a incidência de cefaléia e nem vice-versa.

Também investigamos a possível associação entre cefaléia e pressão arterial em estudo populacional. Novamente, não houve qualquer associação entre níveis pressóricos e prevalência de hipertensão arterial com a queixa de cefaléia (10). Mais do que isto, identificou-se uma inesperada associação inversa entre a queixa de enxaqueca e a pressão arterial. Hipertensos severos em atendimento em nosso ambulatório também não se queixam de cefaléia mais freqüentemente do que hipertensos menos severos (11).

### EPISTAXE E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Outra ocorrência corriqueiramente atribuída à hipertensão em serviços de emergência é epistaxe. A literatura costuma negar esta etiologia, mas, de novo, baseia-se em poucos trabalhos razoáveis. Em dois trabalhos com pacientes de nosso ambulatório, não se identificou qualquer associação consistente entre níveis pressóricos e gravidade de hipertensão com a história de epistaxe na vida ou recente (12,13). Em nossa observação com maior número de pacientes e avaliação rinológica completa (13), identificou-se tendência de associação, após controle de vieses de confusão, entre a história de epistaxe com tempo de hipertensão e sobrecarga ventricular esquerda no eletrocardiograma. Parece que ainda há objetivos de investigação neste contex-

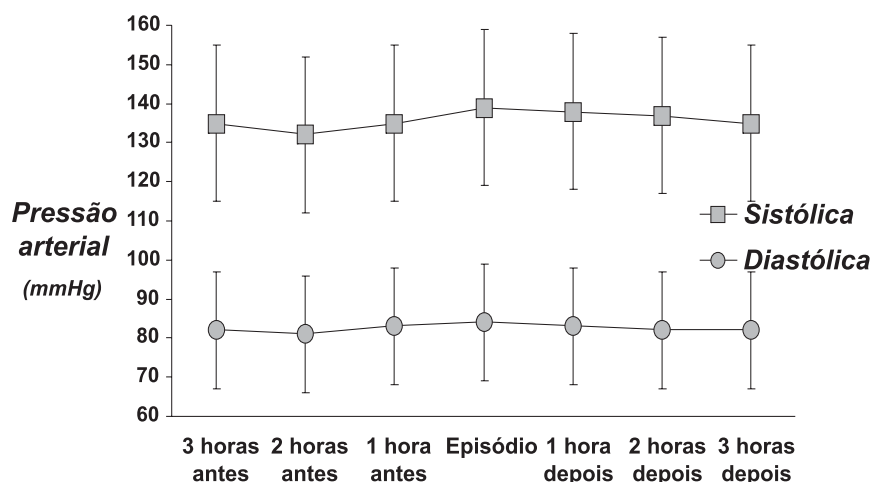


Figura 2. Comportamento da pressão arterial ao redor de episódio de cefaléia em pacientes hipertensos sob monitorização ambulatorial da pressão arterial. Adaptado de Gus et al. (9).

to. Possivelmente, a epistaxe exacerbe a hipertensão, e vice-versa, em serviços de emergência. A utilidade de reduzir a pressão arterial antes de proceder ao tamponamento resta por ser adequadamente estudada.

Em estudo epidemiológico, confirmamos a ausência de associação entre epistaxe e hipertensão arterial ou pressão arterial (14).

## EXAME DE FUNDO DE OLHO

Anormalidades no exame de fundo de olho fazem parte da estratificação de risco de pacientes hipertensos proposta por diversos comitês normativos. Detém hierarquia equivalente a de outros indicadores de repercussão melhor estudados do ponto de vista prognóstico, como hipertrofia ventricular esquerda. O real desempenho diagnóstico e prognóstico das anormalidades fundoscópicas ainda não está estabelecido. Esse tema foi objeto de uma das primeiras publicações internacionais providas de nosso ambulatório de hipertensão arterial (15). Evidenciou-se ausência de associação entre a classificação de Keith & Wagener e indicadores de gravidade da hipertensão. As anormalidades fundoscópicas classificadas isoladamente associaram-se com indicadores de gravidade, mas não tiveram desempenho satisfatório para estimar a gravidade de hipertensão arterial. Com a extensão da amostra a quase 1.000 pacientes, identificou-se que a associação entre anormalidades fundoscópicas e outros indicadores de gravidade de hipertensão é mais forte em pacientes com menos de 50 anos (16). Alterações vasculares independentes de valores pressóricos possivelmente mascaram as associações entre níveis pressóricos e alterações retinianas nos pacientes mais idosos.

Nesta área, nosso grupo produziu trabalho que originou registro de *software*. Nele, com papel central do engenheiro Elton Ferlin, desenvolveu-se novo método de avaliação de diâmetros de arteríolas e vênulas no fundo de olho, o método microdensitométrico (17). Seu desempenho superior na avaliação retiniana de pacientes hipertensos poderá se estender para outras condições clínicas.

## CONCLUSÕES

O diagnóstico de hipertensão arterial tem repercussões individuais de monta, requerendo-se diagnóstico preciso para evitá-las em indivíduos não-hipertensos. A correta aferição da pressão, o reconhecimento que a associação entre sintomas corriqueiros e a elevação da

pressão é espúria e a validação de indicadores de repercussão de hipertensão podem contribuir para que aquela precisão diagnóstica seja atingida.

## REFERÊNCIAS

1. Fuchs FD, Wannmacher L, Moraes R, et al. Um projeto de atendimento ambulatorial e de seguimento de pacientes hipertensos: objetivos, funcionamento e primeiros resultados. Rev HCPA 1989;9:161-4.
2. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-13.
3. Fuchs FD, Lubianca JF, Moraes RS, et al. O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica: evidências de que os critérios contemporâneos devem ser revistos. Rev AMB 1997;43:223-7.
4. Fuchs FD, Lubianca Neto JL, Moraes RS, et al. The behavior of blood pressure during repeated measurements in a cohort of patients evaluated for hypertension. High Blood Press 1995;4:28-33.
5. Wannmacher L, Lubianca Neto J, Neves JM, et al. Influência do tamanho do manguito para o diagnóstico e a classificação de hipertensão arterial sistêmica [resumo]. In: I Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão; 1992. p. 18.
6. Gus M, Fuchs FD, Brenner M, et al. Diagnóstico inadequado de hipertensão arterial sistêmica [resumo]. In: IV Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão. Recife: Sociedade Brasileira de Hipertensão; 1995. p. 44.
7. Pereira GM, Rosa AA, Fuchs FD, et al. Variação da pressão arterial em diferentes faixas de temperatura ambiental em pacientes atendidos em um ambulatório de referência [resumo]. Rev HCPA 1997;17(supl.):49.
8. Pereira GM, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Morsh A, Fuchs FD. Associação entre temperatura ambiental, pressão arterial e prevalência de hipertensão arterial [resumo]. Arq Bras Cardiol 1997;69:103.
9. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB. The behaviour of ABPM surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. Arch Intern Med 2001;161:252-5.
10. Wiehe M, Costa FS, Moreira LB, Stoll MR, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. J Hypertens 2002;20:1303-6.

11. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Goncalves SC, Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17:787-90.
12. Lubianca Neto JF, Bredemeier M, Carvalhal EF, et al. A study of the association between epistaxis and the severity of hypertension. *Am J Rhinol* 1998;12:269-72.
13. Lubianca JF, Fuchs FD, Facco Sr, et al. Is epistaxis an evidence of end-organ damage in patients with hypertension? *Laryngoscope* 1999;109:1111-5.
14. Fuchs FD, Moreira LB, Pires CP, et al. Absence of association between hypertension and epistaxis: a population-based study. *Blood Press* 2003;12:145-8.
15. Fuchs FD, Maestri M, Moreira FC, et al. A study of the usefulness of optic fundi examination of hypertensive patients in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995;9:547-51.
16. Nunes G, DalPizzol A, Santos A, Luz L, Moreira LB, Fuchs FD. The effect of age on the association between optic fundi abnormalities and stages of hypertension. *Hypertension* 1999;33:1086.
17. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, et al. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens* 2005;18:417-21.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: ESTUDOS TERAPÊUTICOS

### *HYPERTENSION: THERAPEUTIC STUDIES*

Flávio Danni Fuchs, Miguel Gus, Leila Beltrami Moreira

#### RESUMO

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica visa à prevenção primária e secundária de doença cardiovascular e renal. Um conjunto extenso de ensaios clínicos randomizados demonstrou que diuréticos em baixa dose consistem na escolha inicial mais eficaz. Contribuições de nosso grupo, neste contexto, têm se dado na revisão crítica da literatura, fortemente influenciada pelo viés corporativo. Algumas medidas não-medicamentosas, como a redução da ingestão salina, aumento da ingestão de potássio e dieta hipocalórica, podem reduzir a pressão arterial, presumindo-se que também reduzam a incidência de eventos clínicos. Em ensaio clínico randomizado e duplo-cego, verificamos não haver diferença de efeito de duas diferentes intensidades de exercício sobre a pressão arterial, podendo ambas serem desprovidas de efeito intrínseco. Em um dos poucos estudos publicados sobre a efetividade de tratamentos anti-hipertensivos, verificamos que o uso de medicamentos e a adesão parcial à dieta hipocalórica são efetivos a curto prazo, mas que o mesmo não acontece com a dieta hipossódica e com a recomendação de aumentar a atividade física. A extensão dos benefícios dos tratamentos medicamentoso e não-medicamentoso à maioria dos pacientes em condições reais de atendimento requer formas criativas de garantir a adesão contínua às prescrições médicas.

**Unitermos:** Tratamento anti-hipertensivo medicamentoso, tratamento anti-hipertensivo não-medicamentoso, eficácia, efetividade.

#### ABSTRACT

The treatment of the systemic hypertension aims at the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal events. A long series of randomized clinical trials has demonstrated that low doses of diuretics are the first choice in the management of hypertension. We have repeatedly shown that the design and interpretation of some of those clinical trials have been biased. Some non-drug interventions, such as the reduction in salt intake, increase in potassium intake and hypocaloric diet may reduce blood pressure, as well as the incidence of clinical events. In a randomized, double-blind clinical trial we demonstrated a similar effect of two training intensities on blood pressure, but we could not isolate an intrinsic effect of any of these exercise intensities. Among the few studies evaluating the effectiveness of blood pressure lowering interventions, we verified that the drug treatment and partial compliance with a hypocaloric diet are effective at short term, which does not occur with a low-sodium diet and with the recommendation to increase physical activity. The effectiveness of drug and non-drug treatments of hypertension in clinical practice is far from ideal, and requires creative approaches to improve compliance with medical prescriptions.

**Key words:** Antihypertensive drug treatment, antihypertensive non-drug treatment, efficacy, effectiveness.

---

Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia e Unidade de Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Flávio Danni Fuchs, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 2101-8420. E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br.

## INTRODUÇÃO

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica visa à prevenção primária de doença cardiovascular e renal, e não ao controle de sintomas, somente associados à hipertensão arterial após descompensação funcional de órgãos-alvo. Assim, o benefício do tratamento somente pode ser aferido por redução de incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outras conseqüências clínicas, fatais ou não-fatais, o que não é factível no acompanhamento de pacientes isoladamente. Contribuições originais de nosso grupo têm se dado na avaliação de efetividade de tratamentos anti-hipertensivos e na eficácia do exercício físico. Como críticos e revisores, também temos contribuído na avaliação dos grandes ensaios clínicos em hipertensão arterial. Essas contribuições são apresentadas a seguir, enquadradas em revisão sucinta do quadro teórico da área.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Somente medicamentos foram avaliados em ensaios clínicos dirigidos à aferição de eventos clínicos. Os efeitos benéficos do tratamento de hipertensos graves emergiram de clássicos ensaios clínicos com reduzido número de pacientes, dada a maior incidência absoluta de eventos em pacientes com altos níveis pressóricos (1). Em reanálise do ensaio clínico pioneiro (2), nomeado um clássico entre os ensaios clínicos randomizados (3), calculou-se que o tratamento de somente seis hipertensos severos por 1 ano previne que um deles seja acometido por um evento clínico grave (desfecho primordial).

O número de participantes necessário para delimitar benefícios de tratamento em hipertensos leves não foi atingido em nenhum dos ensaios clínicos individuais delineados com tal objetivo. Na análise conjunta de 14 investigações, com mais de 37.000 pacientes seguidos por 5 anos em média, demonstrou-se que o tratamento medicamentoso conferiu proteção de 42%, concordando com as premissas teóricas. Para prevenção de eventos coronarianos, a redução de 14% correspondeu a pouco mais de 50% do previsto (4). Em pacientes com mais de 65 anos, novos ensaios clínicos demonstraram proteção relativa similar, mas maior benefício absoluto, como decorrência do maior risco absoluto nesta faixa etária.

Aventou-se que o menor benefício preventivo de eventos coronarianos nos pacientes não-idosos se

devesse ao fenômeno da “curva J”, que consiste na representação gráfica de potenciais efeitos deletérios decorrentes da redução acentuada da pressão arterial diastólica em pacientes com cardiopatia isquêmica e clínica e subclínica. O estudo que se propôs a esclarecer esta questão (5) não foi capaz de produzir grupos de comparação com pressão suficientemente diferenciada para teste da hipótese, além de incorrer em outros críticos problemas de interpretação (6). De qualquer forma, o erro de interpretação implícito na questão da curva J consistiu na desconsideração dos valores da pressão sistólica. Enquanto a pressão diastólica diminui com a idade em alguns indivíduos, a sistólica aumenta, carreando maior risco nesta faixa etária.

Nos ensaios clínicos anteriormente citados, os pacientes foram tratados inicialmente com diuréticos em baixas doses, diuréticos em altas doses e betabloqueadores. Os diuréticos em baixa dose destacaram-se como medida terapêutica mais eficaz para a prevenção equivalente de eventos coronarianos e cérebro-vasculares. Os betabloqueadores e diuréticos em alta dose se mostraram eficazes somente na prevenção de eventos cérebro-vasculares, sendo, neste caso, os diuréticos em altas doses os agentes mais eficazes (7). No único estudo que comparou diretamente diurético e betabloqueador, com participantes idosos, o diurético tiazídico associado com poupador de potássio foi superior a placebo e atenolol, e este não se diferenciou do placebo na prevenção de qualquer desfecho (8). A ausência de efeito protetor de diuréticos em alta dosagem para desfechos coronarianos provavelmente deve-se aos riscos de hipopotassemia induzida por estes fármacos (9), contornada pelo uso de baixas doses e associação com diuréticos poupadores de potássio.

Inúmeros estudos comparativos entre novos e antigos fármacos anti-hipertensivos foram publicados nos últimos dez anos. A nitrendipina, um bloqueador do cálcio diidropiridínico de longa ação, foi testada contra placebo em ensaio clínico randomizado com pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada (10). Os efeitos preventivos de eventos vasculares foram idênticos aos propiciados por diurético tiazídico em baixa dosagem em ensaio clínico muito similar publicado anos antes (11). Os antagonistas do cálcio diidropiridínicos de curta duração de efeito, como a nifedipina, foram implicados com menor proteção de eventos coronarianos do que outros anti-hipertensivos (12).

Uma extensa série de ensaios clínicos foi realizada sob patrocínio da indústria farmacêutica, alguns sob liderança de um mesmo grupo de pesquisadores, baseando-se em protocolo similar (13-16). Por este protocolo, compararam-se novas alternativas

terapêuticas – antagonistas do cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de receptores da angiotensina – com opções mais antigas – diuréticos ou betabloqueadores. Em todos estes ensaios clínicos, empregou-se o denominado *Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint (PROBE) Design*, uma denominação nova para ensaios clínicos randomizados abertos com validação cega de desfechos, ou seja, sem mascaramento do tratamento em uso para pacientes e médicos prescritores. Por este aspecto, já são ensaios clínicos de menor qualidade. No estudo CAPPP (13), a seqüência de randomização ficou com os médicos prescritores, que reconhecidamente não a respeitaram, invalidando o estudo. O principal problema, comum a todos estes estudos, foi de nomear, como grupo de comparação, diuréticos ou betabloqueadores em conjunto. Em todos, houve preferência no grupo-controle por betabloqueadores, e, no estudo LIFE (16), o fármaco de comparação foi o atenolol. Meta-análise de muitos destes estudos (17) incorreu no mesmo erro, comparando a eficácia de novos fármacos com diuréticos e betabloqueadores. Como visto anteriormente (8), o atenolol não se mostrou superior a placebo em pacientes idosos. Na reanálise dos ensaios clínicos originais (7), somente diuréticos em baixas doses preveniram igualmente eventos cérebro-vasculares e coronarianos. Os pacientes dos estudos mais recentes, anteriormente referidos, eram predominantemente idosos, como os do estudo MRC com pacientes idosos. Apesar da distorção na escolha dos fármacos de comparação, não houve, em geral, superioridade das novas opções, como concluiu a meta-análise anteriormente referida (17). A inadequação do grupo de comparação foi repetidamente destacada por nós nos periódicos onde estes estudos foram publicados (18-20).

O estudo INSIGHT foi bem desenhado e comparou tiazídico associado a poupador de potássio com nifedipina de liberação entérica em condição duplo-cega (21). Houve 12% a mais de eventos clínicos nos pacientes tratados com nifedipina, como resultado de maior incidência de infarto do miocárdio fatal e insuficiência cardíaca não-fatal. Estes resultados foram mascarados na publicação (viés de interpretação), ao ponto da associação de diuréticos ser denominada de co-amizolida. Em reanálise do INSIGHT, tentou-se demonstrar superioridade de nifedipina em pacientes com diabetes (22). Esse estudo é exemplo lapidar do viés corporativo (adequação das prioridades de pesquisa e de sua interpretação às vontades das corporações farmacêuticas), pois se valeram de desfechos secundários incorretamente definidos para identificar a falsa vantagem de nifedipina. Aparentemente, tinham contado o mesmo evento fatal por duas vezes, como

sugerimos em carta ao periódico (23). Na explicação, os autores confessaram que o real desfecho empregado na análise (uma grande série de desfechos, incluindo piora de angina de peito, desfecho nunca considerado em estudos desta natureza) não fora, inadvertidamente, referido na publicação.

O estudo ALLHAT, desenhado para comparar a eficácia de representantes de quatro classes de fármacos anti-hipertensivos e financiado pelo Ministério da Saúde dos Estados Unidos, destaca-se como o melhor estudo dirigido à avaliação comparativa da primeira escolha no manejo de hipertensão arterial (24). O desfecho principal foi incidência de doença arterial coronariana fatal ou infarto não-fatal, mas tinha poder suficiente para comparar a eficácia dos fármacos em outros desfechos, como mortalidade por todas as causas – AVC e eventos cardiovasculares em diferentes extratos de gênero, raça e em pacientes com e sem diabetes melito. Mais de 40.000 participantes foram alocados para receber clortalidona, anlodipino, lisinopril ou doxazosina, em condição duplo-cega.

O braço de doxazosina foi encerrado prematuramente, pois os pacientes tratados com esse alfabloqueador apresentaram maior incidência de AVC, eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca do que os tratados com clortalidona. A incidência de infarto do miocárdio fatal e não-fatal não diferiu entre participantes alocados a clortalidona, anlodipino ou lisinopril. A incidência de insuficiência cardíaca associada a hospitalização ou morte foi 35% mais freqüente em pacientes tratados com anlodipino, em comparação com os tratados com clortalidona. AVC, doença cardiovascular e insuficiência cardíaca, entre outros, foram mais freqüentes nos pacientes tratados com lisinopril, comparativamente a pacientes tratados com clortalidona. As diferenças entre os tratamentos foram homogêneas para as diversas condições consideradas, como gênero, idade e diabetes melito.

Tomando em conjunto os resultados de todos os trabalhos comparativos entre fármacos até aqui considerados, Psaty et al., valendo-se de nova técnica de análise conjunta dos dados, apresentaram os dados comparativos apresentados na figura 1 (25). Como se vê ali, quando há supremacia de algum grupo farmacológico para um desfecho clínico, ela se aplica aos diuréticos. Esta interpretação é similar à que temos defendido em diversas revisões publicadas em periódicos nacionais e internacionais (26-29). Mas mais do que defender estes pontos de vista, praticamos em nosso ambulatório a recomendação de preferir diuréticos como primeira opção (30), diferentemente de outros serviços de Porto Alegre (31).



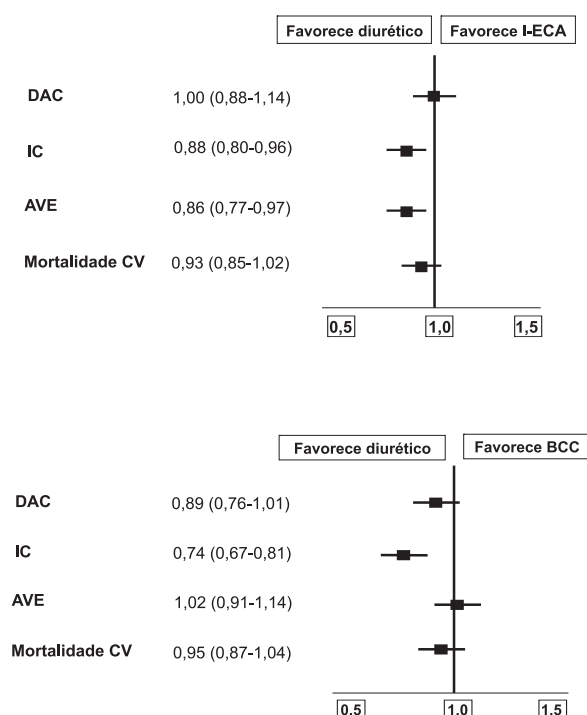


Figura 1. Comparação entre anti-hipertensivos utilizados como primeira opção (network metanalysis, adaptado de Psaty et al.) (25).

## TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO

O efeito de tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial sobre morbimortalidade praticamente não foi avaliado em ensaios clínicos randomizados. Assume-se, entretanto, que se abordagens não-medicamentosas reduzirem a pressão arterial, também devem reduzir a incidência de eventos primordiais.

Redução de peso, da ingestão de cloreto de sódio, de bebidas alcoólicas e suplementação de potássio, além da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), são medidas aceitas como eficazes, apesar de terem baixa efetividade.

Outras medidas ainda carecem de inequívocas evidências de eficácia, como exercício ou atividade física sistemática. A literatura é praticamente consensual em aceitar este efeito, no que discordamos há vários anos (32). Desde esta revisão, foram realizados alguns ensaios clínicos dirigidos à avaliação do efeito anti-hipertensivo do exercício em seres humanos. Um destes foi realizado pelo nosso grupo (33). Em ensaio clínico randomizado, em paralelo, duplo-cego, com aferição por

monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), a pressão diminuiu de forma similar nos grupos submetidos a intensidades alta e baixa de exercício pelo período de 10 semanas. A inexistência de um verdadeiro grupo-placebo impediu discernir se ambas as intensidades de exercício tiveram igual efeito anti-hipertensivo ou se a redução da pressão arterial se deu por razões independentes do tratamento.

A interface entre eficácia e efetividade é particularmente crítica no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. O fato de pacientes assintomáticos necessitarem de continuado tratamento, medicamentoso ou não, faz questionar se efeitos observados nas condições artificiais dos ensaios clínicos se transferem para condições terapêuticas reais. A avaliação da efetividade dos tratamentos anti-hipertensivos é insuficiente, especialmente quanto a medidas não-medicamentosas. Em condições usuais de atendimento, costuma-se atribuir a queda da pressão arterial às prescrições e recomendações médicas. Entretanto, essa redução tende a ocorrer por razões independentes do tratamento, como regressão à média e atenuação da síndrome do avental branco.

O efeito de tratamentos anti-hipertensivos, que se soma ao da tendência natural de queda da pressão arterial em condições usuais de atendimento, foi isolado em estudo realizado pelo nosso grupo (34). Entre mais de 800 hipertensos que receberam prescrição não-medicamentosa padronizada, acrescida de medicamentos em 60% dos casos, demonstrou-se efeito anti-hipertensivo da adesão à dieta hipocalórica e prescrição de medicamentos. Recomendações de reduzir a ingestão de cloreto de sódio e praticar exercícios físicos não surtiram efeito anti-hipertensivo. Provavelmente, o grau de adesão à dieta hipossódica não tenha sido suficiente para atingir efeito. Nesse estudo, também se identificou que proporção relevante de pacientes não retorna para seguimento no período aprazado.

A avaliação de efetividade de outras terapias anti-hipertensivas não-medicamentosas, como a restrição de consumo de bebidas alcoólicas e do uso de anticoncepcionais hormonais, também tem sido feita em nosso ambulatório. Pacientes que seguiram a recomendação de suspender o uso de contraceptivos hormonais, sob orientação de especialistas, tiveram acentuada redução de pressão arterial, comparativamente às que não os suspenderam (35).

A baixa taxa de adesão propicia insuficiente controle da pressão arterial de pacientes hipertensos e consiste em problema universal carente de soluções criativas. Uma solução em teste em nosso ambulatório pode ser a atenção farmacêutica. Em ensaio clínico

randomizado, controlado por intervenção-placebo e MAPA, programa de atenção farmacêutica mostrou-se eficaz em promover a melhora da classificação da pressão arterial (36).

## CONCLUSÃO

A revisão da literatura demonstra que o manejo da hipertensão arterial sistêmica pode ser simplificado quanto à escolha do primeiro fármaco anti-hipertensivo, que deve recair em diurético em baixa dose. Os fundamentos para a segunda escolha devem seguir a mesma avaliação em ensaios clínicos randomizados com desfechos primordiais, mas estes estão sendo somente planejados. A efetividade de intervenções medicamentosas e não-medicamentosas, entretanto, é baixa. Suas razões são complexas e não consistem em uma questão exclusivamente médica. Planejamento, racionalidade de alocação de recursos, detecção ativa de casos, formas criativas de garantir a adesão às prescrições e acompanhamento intensivo são objetivos que devem ser atendidos para estender o benefício das intervenções à maioria dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Fuchs FD. Anti-hipertensivos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB, eds. *Farmacologia clínica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2004. Pp. 668-83.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
3. Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2000;53:335-42.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
6. Fuchs FD. A “curva J” e o “HOT trial”, um exemplo de uso incorreto de ensaios clínicos randomizados. *Hipertensao* 1999;2:48-50.
7. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997;277:739-45.
8. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults. *BMJ* 1992;304:405-12.
9. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852-7.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
11. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255-64.
12. Fuchs FD. Restrições para uso de nifedipina nos Estados Unidos: uma revisão dos fatos. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:267-9.
13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
14. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and b-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
15. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials *Lancet* 2003;362:1527-35.

18. Fuchs FD. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? *Lancet* 2000;355:651.
19. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patient's with and without diabetes in the LIFE study. *Lancet* 2002;359:2203.
20. Fuchs FD. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiac events. *Lancet* 2004;363:332.
21. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
22. Mancía G, Brown M, Castaigne A, et al.; INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or coamilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
23. Fuchs FD. May we die twice? *Hypertension* 2003;42:e8.
24. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
25. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
26. Fuchs FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:244-8.
27. Fuchs FD. Common blood pressure treatments lower the risk of major cardiovascular events. *Evidence Based Health Care* 2004;8:153-5.
28. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:35-41.
29. Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:771-5.
30. Fuchs FD, Faccin CS, Berger SV, Gus M, Moreira LB. Is it possible to conform with guidelines to choose and maintain antihypertensive drugs? (abstract) *Hypertension* 1999;33:1077.
31. Faccin C, Berger SV, Gus M, Moreira LB, Fuchs FD. The influence of guidelines on the pattern of prescription of antihypertensive drugs (abstract). *Hypertension* 1999;33:1075.
32. Fuchs FD, Moreira WD, Ribeiro JP. Eficácia anti-hipertensiva do condicionamento físico aeróbio: uma análise crítica das evidências experimentais. *Arq Bras Cardiol* 1993;61:187-90.
33. Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JP, Appel LJ. The effects of two aerobic training intensities on ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension: results of a randomized trial. *J Clin Epidemiol* 1999;52:637-42.
34. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and lifestyle modification in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypert* 1997;15:783-92.
35. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:451-5.
36. Castro MS, Fuchs FD, Santos MC, et al. Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension: report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. In press 2006.

## REMODELAMENTO VENTRICULAR PÓS-INFARTO DO MIOCÁRDIO: CONCEITOS FUNDAMENTAIS E PERSPECTIVAS EMERGENTES

### POST-MYOCARDIAL INFARCTION VENTRICULAR REMODELING: BASIC CONCEPTS AND EMERGING PERSPECTIVES

Luís E. P. Rohde

#### RESUMO

Remodelamento ventricular se refere ao processo fisiopatológico caracterizado por alterações da morfologia ventricular e que, freqüentemente, culmina em dilatação das cavidades cardíacas. O processo de dilatação ventricular pós-infarto ocorre após um dano isquêmico agudo e irreversível, sendo influenciado primordialmente por três fatores interdependentes: o tamanho do infarto, o estresse da parede ventricular e o processo de cicatrização tecidual. Os meios mais eficientes de evitar ou minimizar o aumento nas dimensões ventriculares após um infarto são através da limitação do dano isquêmico e da redução da pós-carga e da tensão da parede ventricular. Recentemente, o papel da síntese e degradação da matriz extracelular nos processos relacionados com o remodelamento ventricular pós-infarto vem recebendo grande interesse. A modulação da atividade de uma família de enzimas proteolíticas, as metaloproteínases, responsáveis pela degradação de proteínas da matriz extracelular, emergiu como uma estratégia terapêutica potencial para pacientes em risco de desenvolver quadros de falência miocárdica. Dados promissores, utilizando modelos de infarto experimental, sugerem que esse tipo de abordagem poderá ter um papel relevante no tratamento do remodelamento ventricular pós-infarto. De forma similar, diversos investigadores têm avaliado estratégias inovadoras de tratamento que se baseiam no conceito de que a regeneração do tecido miocárdico é factível e segura, envolvendo o uso de terapias com células pluripotentes. Inúmeros estudos experimentais já avaliaram o uso destas células em diferentes modelos de lesão miocárdica, demonstrando resultados consistentemente benéficos em aspectos funcionais. Estudos clínicos estão sendo desenvolvidos em todo o mundo, incluindo iniciativas no Brasil, para definir o papel destas estratégias de tratamento na reversão do remodelamento ventricular pós-infarto.

**Unitermos:** Infarto agudo do miocárdio, remodelamento, metaloproteínases.

#### ABSTRACT

Postinfarction ventricular remodeling is a pathophysiological process characterized by changes in ventricular geometry and frequently leading to progressive chamber dilatation. The process of postinfarction ventricular dilatation, which is a result of an acute and irreversible ischemic injury, is mainly influenced by three interdependent factors: infarct size, ventricular wall stress and the tissue healing process. The most efficient strategies in order to avoid or minimize increases in ventricular dimension after an infarction involve attempts to limit the ischemic damage and afterload and ventricular wall stress reduction. The role of the synthesis and degradation of the extracellular matrix in processes related to the postinfarction ventricular remodeling has recently received increasing interest. Modulation of the activity of several proteolytic enzymes - the metalloproteinases, which are responsible for the degradation of the extracellular matrix - has emerged as a potential therapeutic strategy for patients at risk of developing heart failure.

Preliminary experimental data on animal models suggest that this approach may have a relevant role in the management of postinfarction ventricular remodeling. Similarly, several investigators have evaluated innovative treatment strategies based on the concept that the myocardial tissue regeneration using pluripotent cells is feasible and safe. Several experimental studies have shown that the use of pluripotent cells in different models of myocardial damage results in significant improvement in functional outcomes. Clinical studies that are being developed worldwide, including in Brazil, will define the role of such strategies to reverse postinfarction ventricular remodeling.

**Key words:** Acute myocardial infarction, remodeling, metalloproteinases.

---

### INTRODUÇÃO

O grau de desarranjo morfológico e estrutural que ocorre nas cavidades do coração após um infarto agudo do miocárdio é um aspecto crucial na manutenção da função cardíaca e do prognóstico dos pacientes. O objetivo do presente trabalho é o de revisar de forma sucinta aspectos relevantes e fundamentais da fisiopatologia do remodelamento ventricular pós-infarto e discutir perspectivas futuras que podem auxiliar no entendimento desses processos e no surgimento de novas estratégias de tratamento.

### CONCEITOS FUNDAMENTAIS DO REMODELAMENTO VENTRICULAR

A oclusão aguda de uma artéria coronária, particularmente quando ocorrem lesões transmuralis de grandes proporções, resulta em alterações complexas da arquitetura ventricular. Essas alterações começam a se estabelecer imediatamente após a oclusão arterial, progredindo por várias semanas após o dano isquêmico inicial. Esse processo, freqüentemente denominado de remodelamento ventricular, pode afetar significativamente a função ventricular (1).

Uma série de respostas compensatórias ocorre no ventrículo esquerdo após um infarto agudo do miocárdio, com o objetivo primordial de preservar o débito cardíaco. A distensão aguda do tecido miocárdico viável e a ação do mecanismo de Frank-Starling, bem como o aumento da atividade cronotrópica e inotrópica secundária à estimulação simpática, tendem a manter a função de bomba do ventrículo esquerdo, apesar da perda abrupta do tecido contrátil. A dilatação ventricular, embora represente um mecanismo eficiente de compensação, restabelecendo o volume sistólico, tem sido consistentemente associada com uma diminuição de sobrevida (2). O desenvolvimento de hipertrofia nos segmentos miocárdicos não-infartados também é uma resposta compensatória comum em

infartos extensos, ocorrendo, pelo menos em parte, devido a um aumento no estresse da parede ventricular, mas sendo freqüentemente insuficiente para normalizar a distribuição das forças mecânicas na cavidade ventricular (3).

De forma geral, o processo de dilatação ventricular pode ser influenciado por três fatores interdependentes: o tamanho do infarto, o estresse da parede ventricular e o processo de cicatrização tecidual (1,4). Um dos meios mais eficientes de evitar ou minimizar o aumento nas dimensões ventriculares após um infarto é através da limitação do dano isquêmico. O uso de terapias de reperfusão no período inicial após a oclusão de uma artéria coronária, no qual se postula haver possibilidade de recuperação do tecido miocárdico ainda viável, resulta em redução da área infartada e associa-se freqüentemente com melhora do desempenho ventricular global.

Uma vez ultrapassada a janela temporal onde se esperam os efeitos benéficos das terapias de reperfusão, o remodelamento ventricular se desenvolve de forma continuada, culminando em dilatação progressiva da cavidade ventricular esquerda, particularmente nos infartos transmuralis extensos e não-tratados (4). Diversas evidências clínicas sugerem, entretanto, que estratégias terapêuticas baseadas no uso de drogas que reduzem a pós-carga ventricular e a tensão da parede ventricular esquerda estão associadas com uma atenuação da dilatação ventricular inicial, tardia e remota (5). Em uma série de estudos experimentais e clínicos, Pfeffer et al. demonstraram que o uso prolongado de inibidores da enzima de conversão da angiotensina está associado com uma redução significativa da dilatação ventricular subsequente, bem como com um incremento importante na sobrevida daqueles alocados para essa droga (6-8).

Embora grandes avanços tenham sido alcançados no entendimento dos mecanismos hemodinâmicos, histológicos e moleculares envolvidos nas alterações que ocorrem no tecido cardíaco após um dano isquêmico, muitos pacientes que sofrem eventos agudos, mesmo

quando tratados de forma otimizada, desenvolvem dilatação ventricular progressiva e, freqüentemente, evoluem para quadros de insuficiência cardíaca. Nesse sentido, novas estratégias com o objetivo de atenuar o remodelamento ventricular vêm sendo propostas e testadas. Dentre os três fatores mencionados que podem interferir no processo de dilatação ventricular pós-infarto, a cicatrização tecidual foi certamente o aspecto menos explorado do ponto de vista terapêutico até o momento.

### CICATRIZAÇÃO TECIDUAL E FIBROSE

A cicatrização tecidual associada a alterações no metabolismo do colágeno é um processo fundamental de todos os tecidos vascularizados. No coração humano, particularmente naquele que se torna incompetente por etiologia isquêmica, a fibrose é o achado estrutural predominante, tanto no tecido cicatricial como nos segmentos musculares ainda viáveis dos ventrículos esquerdo e direito (9).

Durante os 2 primeiros dias após um infarto em ratos, a degradação do arcabouço de colágeno no local do infarto se torna evidente pelo aumento da frações solúveis de colágeno circulante. A degradação extracelular de colágeno, bem como o remodelamento de outros componentes da matriz extracelular são realizados por uma família de enzimas denominada metaloproteinases de matriz (MMPs). As MMPs são enzimas dependentes do zinco, cuja expressão e atividade estão aumentadas em diferentes estados patológicos, como nos processos de disseminação de neoplasias

e nos processos inflamatórios das doenças articulares (9,10). Até o presente momento, diversos tipos de MMPs já foram descritas, apresentando diferenças significativas quanto a sua especificidade para substratos e abundância em diferentes tecidos. A collagenase intersticial, ou MMP-1, por exemplo, tem afinidade preferencial pelo colágeno tipos I e III, enquanto que as gelatinases A (MMP-2) e B (MMP-9) têm afinidade preferencial para o colágeno tipo IV. Um incremento significativo da atividade das MMPs miocárdicas já foi demonstrado em diversas formas de miocardiopatias, tanto experimentais quanto clínicas (11,12).

O papel dessas enzimas no remodelamento ventricular pós-infarto foi parcialmente determinado nos últimos 5 anos. Em um modelo de infarto experimental em rato, nós demonstramos que a expressão de MMP-9, avaliada por imuno-histoquímica, inicia-se no primeiro dia depois do infarto, restringindo-se aos segmentos perinecroticos, atinge seu pico de expressão ao final da primeira semana e ainda permanece presente pelo menos até a terceira semana após o insulto isquêmico (figura 1) (13). A expressão dessa enzima se faz de forma relativamente homogênea e intensa nos segmentos infartados do ventrículo esquerdo, embora algumas células inflamatórias dos segmentos não-infartados também expressem MMPs. Esses achados foram corroborados por um estudo de Cleutjens et al. que avaliou a atividade colagenolítica de várias MMPs após infarto experimental (14). A atividade colagenolítica inicial parece ser mediada primariamente pela ativação de MMPs latentes ou zimógenos, uma vez que a expressão de RNA mensageiro é observada somente a partir do sétimo dia após o infarto, servindo para recuperar os estoques teciduais da enzima (14,15).

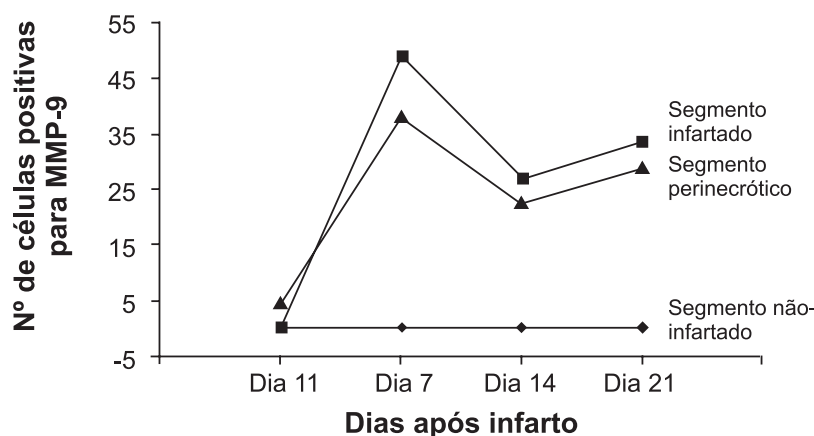


Figura 1. Evolução temporal da expressão de MMP-9 de acordo com segmento miocárdico avaliado após infarto experimental. Adaptado de Rohde et al. (13).

De forma análoga aos processos envolvidos na **degradação** da matriz extracelular, os genes que medeiam a **síntese** de proteínas de matriz se ativam progressivamente a partir do primeiro dia após um dano isquêmico ao tecido miocárdico. O RNA mensageiro do pró-colágeno fibrilar tipos I e III, por exemplo, expressa-se no segundo e no quarto dia após um infarto experimental, respectivamente. De forma geral, os eventos moleculares que levam a fibrogênese persistem ativos por várias semanas, muito além do período inicial onde ocorre lise do colágeno, promovendo a deposição de colágeno fibrilar, responsável pela integridade tecidual da área em cicatrização (9). A comparação dos locais de atividade imuno-histoquímica das MMPs com os locais de deposição de colágeno, em cortes histológicos adjacentes, dá uma idéia de como os processos de degradação e síntese extracelular podem ser simultâneos. Quando avaliamos a deposição de colágeno fibrilar nos segmentos infartados em ratos, observamos que ela ocorre de forma paralela à expressão da MMP-9. O colágeno, entretanto, acumula-se perto das bordas endocárdicas e epicárdicas, dando sustentação e integridade mecânica ao tecido necrótico, mas longe das regiões onde se encontra maior expressão dessa enzima (13). Nesse experimento, também observamos que as enzimas constitucionais inibidoras de MMPs, chamadas TIMP, expressam-se exatamente nos locais onde existe deposição de colágeno.

Em resumo, diversas evidências experimentais e clínicas indicam que a **síntese** e a **degradação** de componentes da matriz extracelular podem mediar muitas das modificações morfológicas que ocorrem após um infarto miocárdico, tanto nas regiões infartadas quanto nos segmentos perinecroticos. As MMPs participam ativamente nos processos teciduais e moleculares envolvidos na formação da cicatriz de um infarto. O equilíbrio entre degradação e deposição dos diversos componentes da matriz extracelular no ventrículo esquerdo, entre outros fatores, poderá ajudar a definir o grau de dilatação que se desenvolverá após um infarto.

## MODULAÇÃO DA MATRIZ EXTRACELULAR

Uma vez que a degradação da matriz extracelular pode exercer um papel importante nos processos envolvidos no remodelamento ventricular pós-infarto, a modulação da atividade das MMPs emergiu como uma potencial estratégia terapêutica para pacientes em risco de desenvolver quadros de falência miocárdica. Dados preliminares sugerem que o uso de drogas inibidoras das MMPs poderia atenuar a dilatação ventricular em

modelos de insuficiência cardíaca induzidos por marca-passo, bem como em ratos com miocardiopatia espontânea (16,17). Esses modelos de insuficiência cardíaca, entretanto, podem não representar de forma fidedigna os processos fisiopatológicos envolvidos no remodelamento ventricular de origem isquêmica.

Nós tivemos a oportunidade de desenvolver um modelo experimental de infarto em camundongos e testar o efeito de um tipo específico de inibidor de MMPs (CP-471-474) no remodelamento ventricular pós-infarto. O CP-471-474 é uma droga com excelente biodisponibilidade por via oral, de depuração predominantemente renal e que apresenta um largo espectro de ação inibitória para a maioria das MMPs: MMP-2, MMP-3, MMP-9 e MMP-13. Neste trabalho, foram estudados 71 animais submetidos a ligadura da artéria descendente anterior e que sobreviveram nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Estudos ecocardiográficos uni e bidimensionais de alta definição, utilizando transdutores de alta frequência (até 18 MHz), foram realizados antes da randomização e 4 dias depois. Os camundongos infartados alocados para o uso do inibidor de MMPs tiveram incrementos significativamente menores nas dimensões sistólicas e diastólicas finais de ventrículo esquerdo, quando comparados aos animais alocados para placebo. Da mesma forma, aqueles animais que receberam a droga ativa não tiveram alterações substanciais no encurtamento fracional de ventrículo esquerdo ( $-3 \pm 12\%$ ), enquanto os animais que receberam placebo tiveram um decréscimo significativo nesse parâmetro de função sistólica ( $-12 \pm 12\%$ ,  $p < 0,05$ ) (18).

Posteriormente, esses achados foram corroborados por dois outros estudos que avaliaram a forma com que o remodelamento ventricular ocorre em camundongos geneticamente desenvolvidos com deficiência de genes específicos (*knock-outs*). Utilizando o mesmo modelo de infarto experimental com avaliação ecocardiográfica de alta resolução, demonstramos que os camundongos com deleção programada (*knock-outs*) para MMP-9 também apresentam incrementos significativamente menores nas dimensões sistólicas e diastólicas após um infarto agudo do miocárdio, quando comparados a animais geneticamente normais (19). Posteriormente, avaliamos o remodelamento ventricular pós-infarto em camundongos deficientes de caspase-1. Esta enzima é responsável pela conversão da citocina interleucina-1 em suas formas ativas (interleucina-1  $\beta$  e interleucina-18). De forma interessante, os camundongos *knock-outs* também apresentaram uma atenuação da dilatação ventricular pós-infarto, mediada predominantemente por uma redução no níveis de estromelina (MMP-3), sugerindo que a deficiência

dessas citocinas interfere de forma significativa *in vivo* na homeostase das MMPs (20).

Esses estudos demonstraram que a modulação da atividade das MMPs, seja mediada pelo uso de drogas ou através de reengenharia genética, atenua a dilatação ventricular esquerda precoce após infarto experimental. Embora essas tenham sido as primeiras evidências demonstrando um efeito benéfico desse tipo de estratégia no tratamento do remodelamento ventricular pós-infarto, algumas limitações inerentes a esses modelos também devem ser lembradas. Em especial, deve-se considerar que o remodelamento ventricular ocorre de forma diferenciada de acordo com a espécie animal avaliada. Nesse sentido, a generalização desses achados para outros modelos experimentais e clínicos dependerá de diversos fatores intrínsecos da estratégia inibitória das MMPs, como o espectro de cada droga, o tempo de administração (antes, durante, imediatamente após ou tardiamente ao infarto), seus efeitos hemodinâmicos concomitantes e as características específicas dos processos envolvi-

dos no remodelamento ventricular de cada espécie estudada (21,22).

Finalmente, parece plausível especular que as forças mecânicas que se desenvolvem na cavidade ventricular após um infarto pudessem interagir com os processos teciduais relacionados com o remodelamento ventricular. Nesse contexto, utilizando um modelo de infarto em ratos, nós demonstramos que incrementos localizados no estresse de parede ventricular esquerda no final da sístole, avaliados por análise estrutural ecocardiográfica, estão significativamente associados com aumento na expressão de MMP-9 (figura 2) (13). Este estudo sugere que a interação de forças mecânicas ventriculares com processos biológicos relacionados com a degradação da matriz extracelular poderia interferir de forma significativa na forma com que o coração se remodela após um dano isquêmico. Dessa forma, hipoteticamente, quanto maior for o estresse parietal no final da sístole, maior será a expressão de enzimas proteolíticas e mais facilmente ocorrerá a dilatação ventricular.

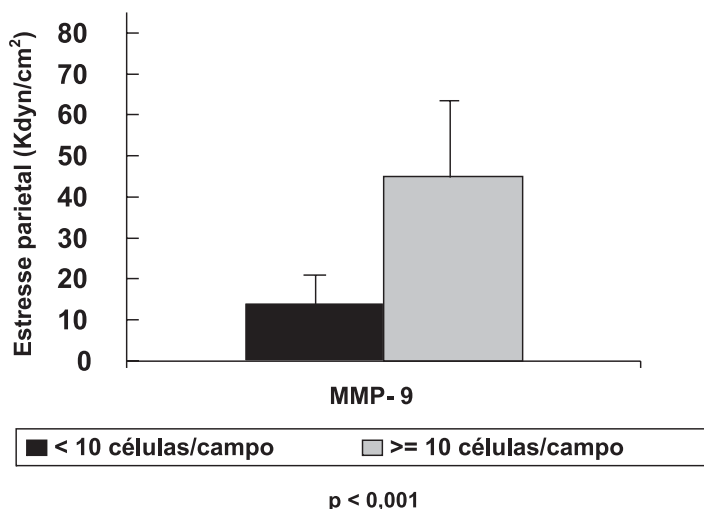


Figura 2. Estresse parietal no final da sístole de acordo com a expressão de MMP-9 nos diferentes segmentos miocárdicos. Adaptado de Rohde et al. (13).

## PERSPECTIVAS EMERGENTES

Evidências experimentais sugerem que tanto o bloqueio seletivo dos receptores A (LU 135,252) quanto o bloqueio misto (bosentano) do peptídeo endotelina-1, um potente agente vasoconstritor, podem exercer efeitos positivos sobre o remodelamento ventricular em modelos experimentais de infarto em

ratos e cachorros. Esses estudos, em conjunto, demonstraram que o uso de um antagonista específico do receptor da endotelina pode melhorar o perfil hemodinâmico, reduzir a frequência cardíaca, alterar a deposição de colágeno e de fibrose intersticial, além de atenuar a dilatação ventricular progressiva após lesões isquêmicas de diversos tipos (23-26). Infelizmente, ensaios clínicos que testaram essas estratégias



farmacológicas em pacientes com insuficiência cardíaca tiveram resultados pouco alentadores (27).

Nos últimos anos, emergem evidências experimentais e clínicas de que formas inovadoras de tratamento das cicatrizes antigas de lesões miocárdicas são factíveis e seguras, baseando-se no conceito, até então pouco reconhecido, de que regeneração do tecido miocárdico é um processo presente no coração normal e doente (28). Dessa forma, técnicas de “repopoamento” celular podem ser grandemente incrementadas através do uso de terapias celulares, envolvendo o uso de células pluripotentes. Do ponto de vista experimental, inúmeros estudos já testaram o uso de diversos tipos de células-tronco em diferentes modelos de lesão miocárdica, demonstrando resultados consistentemente benéficos em aspectos funcionais. Em especial, foram testados mioblastos esqueléticos (29,30), células não-purificadas da medula óssea (31,32), cardiomiócitos fetais (33,34) e células pluripotentes embrionárias (35) no infarto experimental por ligadura de uma artéria coronária ou por lesão ao frio (36), em modelos de miocardite chagásica (31) e de miocardiopatia por antraciclina (37). As formas de administração das células também são bastante variáveis, podendo envolver a administração sistêmica em veia periférica (36,38,39), a injeção transmiocárdica diretamente na área lesada (30-32), ou até tentativas de infusão retrógrada pelo seio coronariano (40) ou anterógrada pelas artérias coronárias (37). Independentemente da técnica utilizada, esses estudos demonstram de forma convincente que as células transplantadas se infiltram em graus variáveis no tecido miocárdico lesado, embora em quantidade relativamente pequena. Esse processo se traduz, do ponto de vista funcional, em incrementos variáveis, mas significativos de marcadores de função sistólica de ventrículo esquerdo (29-38). A magnitude desse incremento é relativamente pequena, com impacto clínico ainda pouco ponderável. Além disso, os mecanismos celulares e moleculares que medeiam esses benefícios ainda são especulativos. Dados preliminares sugerem que os benefícios regenerativos são dependentes, pelo menos em parte, da quantidade (41) e qualidade das células (42), de sua capacidade de colonizar a região lesada do miocárdio e de se transdiferenciar em cardiomiócitos, células endoteliais e células musculares lisas.

Vários aspectos metodológicos e de processos fisiopatológicos relacionados às diferentes formas de terapia celular, entretanto, permanecem poucos explorados. Dados recentes, por exemplo, indicam que células mononucleares de medula óssea de pacientes com cardiopatia isquêmica crônica têm capacidade migratória e formadora de colônias significativamente inferior, quando comparadas às de indivíduos nor-

mais (39). Esse achado sugere que a escolha do tipo de célula a ser transplantado e o momento de sua coleta devem considerar a história natural da doença isquêmica cardíaca, fator presumivelmente associado a capacidade/qualidade regenerativa celular. Por outro lado, poucos estudos compararam diretamente diferentes formas de administração de células pluripotentes, sendo pouco claro qual o método de infusão seria mais eficiente em ofertar células em quantidade e qualidade adequadas para o tecido lesado. Por fim, permanecem grandemente inexplorados os mecanismos moleculares pelos quais as diferentes estratégias celulares se traduzem em remodelamento ventricular benéfico. Estudo recente (43) demonstra que a expressão e a atividade de MMPs estão reduzidas em tecido miocárdico de animais que receberam mioblastos esqueléticos, sugerindo uma interação desse tipo de terapia com os processos de síntese e degradação do colágeno e demais componentes da matriz extracelular.

O Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está envolvido em diversas iniciativas de investigação que visam avaliar o papel de terapias celulares na cardiologia, em especial no contexto da cardiopatia isquêmica e do remodelamento ventricular pós-infarto. Nosso serviço participará de um grande estudo clínico multicêntrico brasileiro, de iniciativa do Ministério de Ciências e Tecnologia, que avaliará de forma cega e randomizada o efeito de transplante celular em pacientes com infarto agudo do miocárdio. De forma similar, também desenvolveremos, no Laboratório Experimental Cardiovascular, linha de investigação pré-clínica que objetiva avaliar de forma detalhada características qualitativas de células-tronco de medulas ósseas de animais saudáveis e cardiopatas, bem como estudar o efeito de diferentes estratégias de terapia celular em marcadores moleculares de inflamação miocárdica e remodelamento da matriz extracelular em modelo experimental de infarto agudo do miocárdio.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora grandes avanços tenham sido alcançados na compreensão dos mecanismos envolvidos no remodelamento ventricular pós-infarto, muitas lacunas permanecem ainda inexploradas. Por muitos anos, médicos e pesquisadores deram pouca importância aos processos teciduais e moleculares relacionados com a cicatrização do tecido isquêmico, provavelmente estimulados pelos grandes benefícios clínicos obtidos com o uso de drogas que reduzem a pós-carga ventricular e a tensão da parede. Recentemente, o papel da síntese e de-

gradação da matriz extracelular nos processos relacionados com o remodelamento ventricular vem ganhando grande atenção. Nesse contexto, a modulação da atividade das MMPs emergiu como uma estratégia terapêutica potencial para pacientes em risco de desenvolver quadros de falência miocárdica. Dados experimentais promissores com o uso de inibidores de MMPs sugerem que essa abordagem poderá ter um papel relevante no tratamento do remodelamento ventricular pós-infarto no futuro. De forma similar, a investigação de terapias celulares que visam à regeneração do tecido miocárdico funcional ganhou grande espaço na literatura científica. Os mecanismos envolvidos na sua aplicação e os reais benefícios clínicos advindos de sua utilização deverão ser amplamente investigados nos próximos anos.

### REFERÊNCIAS

- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, White RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as a major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
- Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. Left ventricular failure induced by myocardial infarction. I. Myocyte hypertrophy. *Am J Physiol* 1985;248:H876-82.
- Rumberger JA. Ventricular dilatation and remodeling after myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1994;69:664-74.
- McDonald KM, Francis GS, Matthews J, Hunter D, Cohn JN. Long-term oral nitrate therapy prevents chronic ventricular remodeling in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:514-22.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction. Beneficial effects of long term therapy with captopril. *Circulation* 1985;72:406-12.
- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle on the rat. *Circ Res* 1985;57:84-95.
- Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:8000-86.
- Weber K. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. *Circulation* 1997;96:2488-92.
- Tyagi SC, Ratajska A, Weber KT. Myocardial matrix metalloproteinases: localization and activation. *Mol Cell Biochem* 1993;126:49-59.
- Spinale FG, Thomas CV, Walker JD, Mukherjee, Hebbar L. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure. Relation to ventricular and myocyte function. *Circ Res* 1998;82:482-95.
- Thomas CV, Coker ML, Zelnner JL, Handy JR, Crumbley AJ, Spinale FG. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97(17):1708-15.
- Rohde LE, Aikawa M, Cheng C, et al. Echocardiographic-derived left ventricular end-systolic regional wall stress and matrix remodeling after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:835-42.
- Cleutjens JPM, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1281-92.
- Cleutjens JPM, Verluyten MJA, Smits JFM, Daemen MJAP. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart. *Am J Pathol* 1995;147:325-38.
- Spinale FG, Krombach RS, Coker ML, et al. Matrix metalloproteinase inhibition with congestive heart failure improves left ventricular geometry and pump function [abstract]. *Circulation* 1997;96:I520.
- Peterson JT, Rosebury WS, Robertson AW, et al. Matrix metalloproteinase inhibition blocks progression of heart failure [abstract]. *Circulation* 1997;96:I520.
- Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation* 1999;99:3063-70.
- Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of the MMP-9 gene attenuates left ventricular enlargement after myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000;106:55-62.
- Frantz S, Ducharme A, Rohde LE, et al. Targeted deletion of caspase-1 reduces the rate of left ventricular dilatation following myocardial infarction [abstract]. *Circulation* 1999;100:I759.
- Cleutjens JPM, Creemers EEJM. Integration of concepts. Cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction. *J Card Fail* 2002;8:S344-8.
- Creemers EEJM, Cleutjens JPM, Smits JFM, Daemen MJAP. Matrix metalloproteinase

- inhibition after myocardial infarction. A new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001;89:201-10.
23. Mulder P, Richard V, Bouchart F, Derumeaux G, Munter K, Thuillez C. Selective ETA receptor blockade prevents left ventricular remodeling and deterioration of cardiac function in experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 1998;39:600-8.
  24. Nguyen QT, Cernacek P, Calderoni A, et al. Endothelin A receptor blockade causes adverse left ventricular remodeling but improves pulmonary artery pressure after infarction in the rat. *Circulation* 1998;98:2323-30.
  25. Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, Gaudron P, Ertl G. Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction: possible involvement of myocardial endothelin system in ventricular remodeling. *Circulation* 1997;96:3963-73.
  26. Mishima T, Tanimura M, Suzuli G, et al. Effects of long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;33:222-9.
  27. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195-7.
  28. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430-6.
  29. Pouzet B, Ghostine S, Vilquin JT, et al. Is skeletal myoblast transplantation clinically relevant in the era of angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Circulation* 2001;104(12 suppl 1):I223-8.
  30. Pouzet B, Vilquin JT, Scorsin M, et al. Factors affecting outcome after autologous skeletal myoblast transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):844-50.
  31. Soares MBP, Lima RS, Rocha LL, et al. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasis mice. *Am J Pathol* 2004;164:441-7.
  32. Saito T, Kuang JQ, Lin CC, Chiu RC. Transcoronary implantation of bone marrow stromal cells ameliorates cardiac function after myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(1):114-23.
  33. Huwer H, Winning J, Vollmar B, et al. Long-term survival and hemodynamic improvements after neonatal cardiomyocyte and satellite cell transplantation into healed myocardial cryoinfarcted lesions in rats. *Cell Transplant* 2003;12(7):757-67.
  34. Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(6):1169-75.
  35. Min JY, Yang Y, Sullivan MF, et al. Long-term improvement of cardiac function in rats after infarction by transplantation of embryonic stem cells. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(2):361-9.
  36. Ciulla MM, Ferrero S, Lazzari L, et al. The translocation of marrow MNCs after experimental myocardial cryoinjury is proportional to the infarcted area. *Transfusion* 2004;44:239-44.
  37. Suzuki K, Murtuza B, Suzuki N, Smolenski RT, Yacoub MH. Intracoronary infusion of skeletal myoblasts improves cardiac function in doxorubicin-induced heart failure. *Circulation* 2001;104(12 suppl 1):1213-7.
  38. Ciulla MM, Lazzari L, Pacchiana R, et al. Homing of peripherally injected bone marrow cells in rat after experimental myocardial injury. *Haematologica* 2003;88(6):605-7.
  39. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium. *Circulation* 2003;108:863-8.
  40. Suzuki K, Murtuza B, Fukushima S, et al. Targeted cell delivery into infarcted rat hearts by retrograde intracoronary infusion: distribution, dynamics, and influence on cardiac function. *Circulation* 2004;110(11 suppl 1):II225-30.
  41. Heeschen C, Lehmann R, Honold J, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109:1615-22.
  42. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korblyng M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ -enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 2003;108(17):2070-3.
  43. Agbulut O, Vandervelde S, Al Attar N, et al. Comparison of human skeletal myoblast and bone marrow-derived CD133+ progenitors for the repair of infarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):458-63.

## MECANISMOS PATOGENICOS, FUNÇÃO VENTRICULAR E BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA NA MIOCARDIOPATIA DILATADA

### PATHOGENIC MECHANISMS, VENTRICULAR FUNCTION AND ENDOMYOCARDIAL BIOPSY IN DILATED CARDIOMYOPATHY

Beatriz Piva e Mattos

#### RESUMO

A miocardiopatia dilatada é uma doença de caráter complexo e multifatorial, em que infecções virais, mecanismos auto-imunes e fatores genéticos produzem lesão miocárdica definitiva. É diagnosticada habitualmente na forma avançada, na qual determina severo comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo e manifestações clínicas de insuficiência cardíaca. Pode ser identificada em forma inicial, caracterizada pela ausência de sinais congestivos e leve disfunção sistólica. Distúrbios do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo são evidenciados em ambas as formas. A biópsia endomiocárdica identifica alterações histopatológicas, as quais não se correlacionam com o grau de comprometimento da função ventricular esquerda.

**Unitermos:** Miocardiopatia dilatada, patogenia, função ventricular, biópsia endomiocárdica.

#### ABSTRACT

Dilated cardiomyopathy is a complex and multifactorial disease, in which viral infections, autoimmune mechanisms and genetic factors cause permanent myocardial damage. It is usually diagnosed in advanced forms, in which it determines severe impairment of the left ventricular systolic function and clinical signs of heart failure. It may be identified at an early stage, characterized by the absence of congestive signs and mild systolic dysfunction. Left ventricular diastolic filling abnormalities are found in both clinical forms. The endomyocardial biopsy shows histopathologic abnormalities that do not correlate with the degree of left ventricular function impairment.

**Key words:** Dilated cardiomyopathy, pathogenesis, ventricular function, endomyocardial biopsy.

---

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.  
Correspondência: Beatriz Piva e Mattos, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8342. Fax: (51) 3395-4195.

---

#### INTRODUÇÃO

A miocardiopatia dilatada (MD) integra o grupo das miocardiopatias, doenças caracterizadas pela presença de disfunção miocárdica (1). Embora descritas há mais de 1 século na forma de relatos isolados, as miocardiopatias permaneceram longas décadas na obscuridade. Conceituações imprecisas e classificações

complexas de caráter estritamente morfológico marcaram esse período, dificultando a sua individualização clínica. Somente nos anos 60, com o advento da cineangiocardiografia, foi possível desenvolver uma sistematização baseada também em critérios funcionais, a qual evidenciava melhor correlação clínica (2). A conceituação e a classificação então propostas foram oficializadas pela Organização

Mundial da Saúde através de seu Comitê de Miocardiopatias em 1980 (3) e, posteriormente, revisadas em 1995 (1). Atualmente, são reconhecidas quatro formas de miocardiopatia: dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogênica do ventrículo direito.

A incidência das miocardiopatias é ainda difícil de ser determinada com exatidão, devido sobretudo a dificuldades práticas relacionadas ao seu diagnóstico. Em nosso país, predomina a forma dilatada, excetuando as regiões endêmicas de doença de Chagas. Estudos epidemiológicos realizados na América do Norte e Europa apontam incidência de 0,7 a 7,5 casos/100.000 habitantes/ano e prevalência de 8,3 a 36,5 casos para cada 100.000 indivíduos (4,5). Nas duas últimas décadas, verifica-se aumento na ocorrência de MD, atribuído à definição dos critérios diagnósticos e à assimilação de métodos de investigação que favorecem o seu reconhecimento clínico.

## MECANISMOS PATOGÊNICOS

A MD caracteriza-se pela presença de dilatação uni ou biventricular associada à disfunção contrátil, identificada na ausência de qualquer outra doença cardíaca estrutural. De caráter multifatorial, decorre da ação de agentes infecciosos, fatores imunológicos e genéticos que, atuando de forma individual ou conjunta, determinam injúria miocárdica geralmente progressiva e definitiva (6,7). Fatores como alcoolismo, gestação e hipertensão arterial sistêmica, ocasionalmente associados, teriam ação predisponente e potencializadora.

A participação de infecções virais e de mecanismos auto-ímmunes fundamenta-se em evidências clínicas e experimentais. Os enterovírus Cocksackie B3 e B4 são considerados os agentes predominantes da miocardite humana. Mais recentemente, em decorrência do aprimoramento das técnicas de diagnóstico molecular e de variação epidemiológica, outros microorganismos vem sendo relacionados, como o adenovírus, o vírus da hepatite C e o parvovírus (8-10).

A infecção viral determina, através da ativação de mecanismos auto-ímmunes, o desenvolvimento de miocardite linfocitária, processo caracterizado por infiltração celular associada à miocitólise. Através de biópsia endomiocárdica percutânea, é possível identificar manifestações inflamatórias em cerca de 10% dos pacientes portadores de MD (11), indicando a presença de um vínculo entre estas duas entidades clínicas. Estudos longitudinais evidenciam evolução à miocardiopatia em 40 a 52% dos casos com diagnóstico histopatológico de miocardite linfocitária (12,13). É

possível que estas cifras se encontrem superestimadas, pois foram determinadas em populações muito selecionadas, em centros terciários.

A relação entre infecções virais e o desenvolvimento de disfunção ventricular crônica é difícil de ser clinicamente comprovada. A persistente elevação dos títulos de anticorpos neutralizantes anti-Cocksackie (14) e a detecção de RNA enteroviral em 10 a 67% das biópsias endomiocárdicas de pacientes com miocardite e MD, através de PCR ou hibridização *in situ* (8,10), sugerem a associação entre enterovirose e miocardiopatia. A possibilidade do vírus permanecer em forma mutante no miocárdio com capacidade de replicação restrita, além da fase aguda de infecção, é sugerida em estudos recentes (10,15). Deste modo, poderia alterar funções celulares e induzir apoptose (9).

A ativação de processo auto-ímmune a partir de infecção viral fundamenta-se em modelos experimentais de miocardite. A reação auto-ímmune resultaria de: 1) mimetismo molecular entre proteínas virais e do hospedeiro; 2) expressão de neoantígenos, conseqüente à inserção de epítopes virais na membrana celular; e/ou 3) indução de distúrbios imunorreguladores no hospedeiro, expresso por redução da atividade de células *natural-killers* e da ação supressora de linfócitos T (6,8).

Auto-anticorpos específicos antiproteínas cardíacas, capazes de interagir com receptores betaadrenérgicos, receptores muscarínicos colinérgicos, antígenos mitocondriais e a cadeia pesada da alfa e betamiosina são identificados em 30 a 40% dos pacientes. Sua participação na patogenia da MD não está totalmente esclarecida, pois são evidenciados em pacientes com disfunção ventricular estabelecida (6,8).

Durante muitos anos, a MD foi considerada doença de base adquirida. Verificações iniciais determinaram uma freqüência de 2% de formas familiares. A partir da última década, estudos prospectivos realizados em maior escala evidenciaram que 30 a 50% dos casos constituem-se em formas transmitidas geneticamente (7,16). As formas familiares costumam manifestar-se em faixa etária mais precoce do que as adquiridas. A transmissão genética é complexa, sendo registradas várias formas de herança: autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao cromossoma X e mitocondrial (17).

Preliminarmente, foram descritas mutações envolvendo genes que codificam proteínas do citoesqueleto e de filamentos intermediários, como a distrofina, desmina e lamina A/C, sugerindo tratar-se a MD de processo que compromete a transmissão de força contrátil (8). Subseqüentemente, foram identificadas mutações em genes que codificam proteínas do sarcômero, como a <sup>2</sup> miosina de cadeia pesada, a troponina I, T e C, a  $\alpha$ -actina, a  $\alpha$ -tropomiosina, a

proteína C de ligação à miosina e a titanina (16,18). Mutações envolvendo proteínas mitocondriais e relacionadas aos canais de sódio e potássio também estariam implicadas na geração de fenótipos semelhantes (18). A identificação do genótipo DD da enzima de conversão da angiotensina e de antígenos HLA indica a participação de genes modificantes, que modulariam, respectivamente, a suscetibilidade ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e reação auto-imune (8).

## FORMAS CLÍNICAS

A MD manifesta-se em qualquer faixa etária, exteriorizando-se usualmente entre 20 e 60 anos. É comumente diagnosticada em fase evolutiva avançada, na qual determina cardiomegalia, insuficiência cardíaca e sinais de baixo débito. Cardiomegalia assintomática é evidenciada em alguns casos, embora insuficiência cardíaca constitua-se no principal modo de apresentação clínica. Dor precordial atípica ou com características anginosas, arritmias e acidentes tromboembólicos são freqüentes. Arritmias ventriculares e supraventriculares podem constituir-se em manifestação inicial.

O prognóstico está diretamente relacionado ao grau de disfunção ventricular, o qual costuma ser progressivo. Nas formas avançadas, a evolução é habitualmente desfavorável, e a mortalidade, elevada. Estabilização clínica e melhora hemodinâmica podem ser observadas, principalmente nos primeiros 6 meses, na presença de pressões de enchimento do ventrículo esquerdo menos elevadas e menor redução do sódio plasmático.

A MD pode ser diagnosticada na fase evolutiva inicial, na qual as manifestações congestivas estão ausentes, mas é possível identificar disfunção ventricular esquerda incipiente, expressa por discreto decréscimo da fração de ejeção, elevação dos volumes ventriculares e hipocinesia difusa, ambas em grau leve. Esses pacientes podem ser assintomáticos, mas é comum o relato de dispnéia de esforço, dor precordial e palpitações. O exame físico revela *ictus cordis* propulsivo e hiperdinâmico e terceira ou quarta bulhas. Em alguns casos, é possível auscultar sopro de insuficiência mitral funcional de grau leve. No estudo de 30 pacientes com formas iniciais, comprovados através de cineangiocardiografia, verificamos à análise do eletrocardiograma e do vetocardiograma predomínio de ritmo sinusal e de traçados anormais, constituídos por sobrecarga ventricular, bloqueios de ramo e fasciculares (19).

A identificação das formas iniciais da MD depende essencialmente da avaliação clínica meticulosa de

pacientes que apresentam sintomas cardiovasculares e/ou alterações eletrocardiográficas que não podem ser atribuídos a outras cardiopatias de maior prevalência. Nestes casos, o diagnóstico pode ser estabelecido através do ecodopplercardiograma ou cineangiocardiografia.

A importância das formas iniciais e do diagnóstico precoce tem sido constantemente enfatizada pelo Comitê de Miocardiopatias da Organização Mundial da Saúde, ainda que a doença persista sendo detectada com maior freqüência na fase terminal. Não é ainda bem conhecido o potencial evolutivo da MD nessa etapa, assim como o efeito da intervenção farmacológica precoce. A observação clínica destes pacientes permite afirmar que alguns não evidenciam progressão, enquanto outros apresentam deterioração hemodinâmica gradativa, evoluindo às formas clássicas.

A existência de formas iniciais e a sua importância clínica são ressaltadas em estudos sobre a MD familiar. Alterações ecodopplercardiográficas são evidenciadas em 29% dos familiares assintomáticos examinados, dos quais 27% evoluíram à MD (20). O diagnóstico precoce permite antecipar a introdução de medidas terapêuticas, com o objetivo de reduzir o desenvolvimento de complicações e prolongar a sobrevida.

## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR

Embora comum o envolvimento biventricular na MD, há predomínio da disfunção ventricular esquerda. Na avaliação de pacientes com MD, por meio da análise da cineventriculografia, evidenciamos que a função sistólica do ventrículo esquerdo se encontra comprometida de forma espectral nesta doença (21). Na fase avançada, observamos grande elevação do volume sistólico final e diastólico final, associada a marcado decréscimo da fração de ejeção, expressando grave disfunção sistólica. No extremo oposto, identificamos casos com incipiente depressão sistólica, com leve aumento dos volumes ventriculares e fração de ejeção  $\geq 45\%$ . Hipocinesia difusa foi observada em todos os pacientes, mesmo em formas iniciais, ainda que em menor grau. A análise da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo demonstrou que a hipocinesia, ainda que difusa, não tem caráter uniforme, e que esta característica se acentua à medida que decresce a fração de ejeção.

A função diastólica do ventrículo esquerdo encontra-se igualmente atingida. A avaliação da velocidade de fluxo através da válvula mitral, por meio do ecodopplercardiograma pulsado, detecta distúrbios do enchimento na MD, conseqüentes à disfunção diastólica. Nas formas iniciais, verificamos relaxamento

anormal do ventrículo esquerdo, o qual determina menor velocidade da fase de enchimento rápido, com tempo de desaceleração prolongado e aumento compensatório do fluxo durante a sístole atrial. Nas formas avançadas, registramos padrão restritivo e pseudonormalização da velocidade de fluxo mitral. O grande aumento do volume diastólico do ventrículo esquerdo e a complacência reduzida resultam em restrição ao enchimento, traduzida por grande aumento da velocidade de fluxo na fase rápida e encurtamento do tempo de desaceleração. A presença de correlação entre indicadores de desempenho sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo demonstra que a disfunção sistólica relaciona-se reciprocamente a distúrbios específicos do enchimento (21).

### BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA

A histopatologia da MD revela manifestações de caráter inespecífico e severidade variável, atribuídas ao fato do miocárdio reagir de forma semelhante frente à injúria. Considerando que o envolvimento da função ventricular nesta afecção decorra essencialmente de processos estruturais, buscamos identificar, através da biópsia endomiocárdica, indicadores capazes de expressar o comprometimento funcional do miocárdio (21).

A biópsia endomiocárdica percutânea é considerada método adequado para avaliação histopatológica na MD, na qual as alterações têm caráter difuso e abrangem ambos os ventrículos. Na avaliação de pacientes com formas iniciais e avançadas, a hipertrofia de miócitos constituiu-se na manifestação predominante, com distribuição focal e grau moderado. Desenvolve-se, supostamente, em resposta à miocitólise ou apoptose.

Observamos fibrose intersticial ou reparativa, de caráter igualmente focal, na quase totalidade dos casos. A fibrose contribui para o remodelamento ventricular e costuma exibir severidade variável. Disposição de colágeno no interstício celular em grau leve, interrompendo parcialmente a contigüidade entre os miócitos, foi identificada em ambas as formas evolutivas. Alterações degenerativas celulares com perda de miofilamentos, fragmentação de miofibrilas e vacuolização sarcoplasmática, de distribuição focal e grau variável, foram evidenciadas na forma avançada e inicial. Sua individualização precoce indica distúrbio celular com menor reflexo sobre a função global do ventrículo esquerdo.

A análise realizada não evidencia diferenças relacionadas ao grau e distribuição das alterações histopatológicas entre formas iniciais e avançadas. Não

evidenciamos, igualmente, a presença de correlação entre variáveis histopatológicas e indicadores de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, na análise simultânea de formas iniciais e avançadas da doença. Nossos resultados demonstram marcada dissociação entre histopatologia e função ventricular na MD.

### CONCLUSÃO

Conclui-se que, apesar do grande avanço atingido pela pesquisa na área das miocardiopatias nos últimos anos, a patogenia e a fisiopatologia da MD não se encontram integralmente elucidadas, necessitando estudos complementares visando futuro esclarecimento.

### REFERÊNCIAS

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
2. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MD. Clinical aspects of cardiomyopathies. *Br Med J* 1961;1:69-79.
3. World Health Organization, International Society and Federation of Cardiology. Report of the task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-3.
4. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardio cardiomyopathy. A population based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;80:564-72.
5. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. *Eur Heart J* 1997;18:117-23.
6. Mattos BP, Zago AJ. Miocardiopatia dilatada: doença de etiologia ainda desconhecida? *Arq Bras Cardiol* 1995;65:511-6.
7. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;104:557-67.
8. Mattos BP. Mecanismos celulares e biomoleculares na miocardiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:507-11.
9. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076-82.
10. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infection in the myocardium of adults with

- idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-93.
11. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;332:269-75.
  12. Billingham ME, Tazzelaar HD. The morphological progression of viral myocarditis. *Postgrad Med J* 1986;62:581-4.
  13. Quigley RJ, Richardson P, Many BT, et al. Long-term follow-up of acute myocarditis. *Eur Heart J* 1987;8(suppl J):39-42.
  14. Muir P, Nicholson F, Tilzey AJ, Signy M, English TA, Banatvala JE. Chronic relapsing myocarditis and dilated cardiomyopathy: serological evidence of persistent enterovirus infection. *Lancet* 1989;i:804-7.
  15. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1920-6.
  16. Mogensen J, Ross MT, Shaw T, et al. Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2033-40.
  17. Burkett EL, Hersberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:969-81.
  18. Osterziel KJ, Perrot A. Dilated cardiomyopathy: more genes means more phenotypes. *Eur Heart J* 2005;26:751-4.
  19. Mattos BP, Zago AJ. Miocardiopatia dilatada: estudo das formas iniciais. *Arq Bras Cardiol* 1986;47:393-402.
  20. Baig MK, Goldman JH, Caforio ALP, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:195-201.
  21. Mattos BP, Zettler CG, Pinnotti AF, Raudales JC, Zago AJ. Left ventricular function and endomyocardial biopsy in early and advanced dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1998;63:141-9.



## PERFIL IMUNOINFLAMATÓRIO NO CONTINUUM DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

IMMUNOINFLAMMATORY PROFILE IN THE CONTINUUM OF HEART FAILURE

Nadine Clausell

### RESUMO

O conceito de que o processo inflamatório poderia ser importante na patogênese de doenças cardiovasculares ganhou maior impulso com a hipótese da lesão vascular de Russel Ross para o desenvolvimento da aterosclerose. A partir deste conceito, o conhecimento e a pesquisa na área de aterosclerose coronária pós-transplante cardíaco também foram impulsionados, além de servirem como modelo pertinente para o estudo de aspectos inflamatórios relacionados à parede vascular. Uma vez caracterizado que a vasculatura poderia ser alvo e até fonte de estímulo inflamatório, o coração também passou a ser visto como tal a partir da detecção de mediadores inflamatórios na circulação em pacientes com insuficiência cardíaca. Esta revisão aborda evidências de investigação básica e clínica relacionadas aos aspectos imunoinflamatórios na aterosclerose e em situações de disfunção ventricular. Os resultados da linha de trabalhos experimentais apontam uma relação de causa e efeito entre ativação imunoinflamatória na parede vascular e acúmulo de fibronectina, o que contribui para a formação neo-intimal em coronárias de suínos submetidos a transplante cardíaco. Achados similares foram observados em fragmentos de lesões ateroscleróticas coronárias obtidas por aterectomia de pacientes submetidos a transplante cardíaco. Também em lesões coronárias por reestenose, foram identificados marcadores inflamatórios e acúmulo de matriz extracelular, indicando um padrão imunoinflamatório nesta condição, o que foi semelhante ao padrão observado em lesões de macrovasculopatia diabética, situação em que há um agressivo processo aterosclerótico. Além disto, marcadores inflamatórios foram também observados em situações de risco cardiovascular aumentado sem evidência de vasculopatia anatomicamente significativa: diabetes melito associado à dislipidemia e pacientes com dor torácica, porém, sem lesões coronárias angiograficamente definidas. Finalmente, um gradiente imunoinflamatório foi identificado em pacientes com insuficiência cardíaca, e marcadores inflamatórios foram associados a mau prognóstico no choque séptico e a aparecimento de disfunção ventricular pós-cirurgia de revascularização miocárdica. Em conclusão, este conjunto de dados reforça o envolvimento do sistema cardiovascular no processo de ativação imunoinflamatória, o que parece contribuir para a progressão de pelos menos duas condições patológicas importantes: a doença aterosclerótica e o desenvolvimento de disfunção ventricular e insuficiência cardíaca.

**Unitermos:** Aterosclerose, inflamação, matriz extracelular, disfunção ventricular.

### ABSTRACT

The concept that the inflammatory process could be important in the pathogenesis of cardiovascular diseases has been put forward by Russell Ross' hypothesis of vascular response to injury for the development of atherosclerosis. Based on this concept, the knowledge and research into the pathogenesis of post-cardiac transplant arteriopathy have also been incremented and served as a pertinent model to study inflammatory mechanisms related to the vessel wall. Once characterized that the vasculature could be a target and even a source of inflammatory stimulus, the heart has also been considered part of this activation, since the identification of inflammatory

---

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.  
Correspondência: Nadine Clausell, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8344. Fax: (51) 2101-8657. E-mail: clausell@portoweb.com.br.

mediators in the circulation of patients with heart failure. This review article summarizes basic and clinical research data related to immunoinflammatory aspects in atherosclerosis and in left ventricular dysfunction. Results from experimental works indicate a mechanistic association between immunoinflammatory activity in the vascular wall and accumulation of fibronectin, both contributing to neointimal formation in post-cardiac transplant atherosclerosis in piglets. Similar findings were observed in coronary atherosclerotic lesions retrieved by atherectomy from cardiac transplant patients. Moreover, in restenotic coronary lesions and in diabetic macrovasculopathy, both situations of aggressive atherosclerotic process, markers of inflammatory activation and accumulation of extracellular matrix were identified, which indicates an immunoinflammatory process. Markers of inflammatory activation were also observed prior to the development of evident atherosclerosis but in the presence of cardiovascular risk factors such as: diabetes mellitus and dyslipidemia and in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. Finally, an immunoinflammatory gradient was identified in heart failure patients, and inflammatory features were associated to worse outcome in patients with septic shock and to the ventricular dysfunction associated to post-coronary artery bypass grafting. In conclusion, taken together, these data reinforce the involvement of the cardiovascular system in processes of immunoinflammatory activity, contributing at least for the progression of two important cardiovascular pathological conditions: the atherosclerotic disease and the development of ventricular dysfunction and heart failure.

**Key words:** Atherosclerosis, inflammation, extracellular matrix, ventricular dysfunction.

## INTRODUÇÃO

O envolvimento de aspectos imunoinflamatórios tem se tornado alvo de crescente interesse em cardiologia. A partir da evolução do conhecimento sobre a doença aterosclerótica, em que o conceito vigente é de que esta seja uma forma de processo inflamatório, foram impulsionados estudos em situações semelhantes, como a aterosclerose pós-transplante cardíaco e a reestenose coronária pós-angioplastia. Também a ativação inflamatória parece ser um evento precoce em situações de disfunção endotelial, sinalizando talvez risco cardiovascular maior. Finalmente, doenças que envolvem o coração também têm sido vistas como parte de um processo envolvendo ativação inflamatória, especialmente a insuficiência cardíaca e a disfunção ventricular pós-cirurgia de revascularização miocárdica. Esta revisão apresenta um conjunto de dados que aborda situações acima mencionadas e sugere a importância da modulação inflamatória na patogênese de doenças cardiovasculares.

### ATEROSCLEROSE PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO - ESTUDOS EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

A aterosclerose comum é hoje considerada como uma resposta inflamatória a lesões provocadas na superfície endotelial (1). Estas lesões são decorrentes

de fatores de risco, como dislipidemias, tabagismo ou hipertensão arterial sistêmica. Ao longo dos anos, estas progridem na parede vascular por mecanismos de reparo cicatricial, com depósito de detritos celulares, colesterol, acúmulo de proteínas da matriz extracelular, presença de células inflamatórias e expressão de diversos mediadores inflamatórios. A aterosclerose pós-transplante cardíaco configura uma situação em que estes mecanismos poderiam ser amplificados, uma vez que o espaço de tempo com que estas lesões costumam ocorrer é muito mais reduzido: meses, ao invés de décadas, como na aterosclerose comum. Neste sentido, alguns aspectos específicos das características das lesões coronárias pós-transplante cardíaco ainda mereciam ser melhor examinados. Em 1992, desenvolvemos um estudo em que artérias coronárias de coração de suínos transplantados e não-transplantados foram analisadas com relação à expressão de marcadores inflamatórios expressos na parede vascular, assim como o padrão de apresentação de uma proteína da matriz extracelular – fibronectina – nas lesões coronárias. Foi possível demonstrar que, em relação a coronárias de corações não-transplantados, houve acúmulo de interleucina-1 $\beta$ , maior expressão endotelial de antígeno MHC II e maior acúmulo de fibronectina nas coronárias provenientes de corações transplantados. Estes dados sugeriram que, mesmo após curto espaço após o transplante cardíaco – 1 semana –, já havia evidências de ativação imunoinflamatória clara associada a achados de proliferação intimal (2). A questão seguinte a ser investigada era se havia uma relação de causa e efeito

na associação de citocinas e acúmulo de fibronectina nas lesões coronárias pós-transplante cardíaco. Para testar esta hipótese, trabalhamos com cultura de células da musculatura lisa de coronárias de coração transplantado de suínos e estudamos se havia maior produção *in vitro* de interleucina-1 $\beta$  e fibronectina, comparativamente a células de artérias coronárias de coração não-transplantado. De fato, foi demonstrada uma maior produção destas moléculas naquelas células. Ainda no mesmo estudo, a seguir, testamos a possibilidade de que o aumento de fibronectina fosse secundário ao aumento de interleucina-1 $\beta$ . Para tanto, utilizamos um bloqueador do receptor da interleucina-1 $\beta$  nas culturas de células e observamos que houve redução significativa tanto da síntese protéica da fibronectina como da expressão do seu RNA mensageiro, caracterizando, portanto, uma modulação em nível transcripcional da produção de fibronectina por interleucina-1 $\beta$  (3). O passo seguinte nesta linha de investigação foi estudar se estes achados demonstrados *in vitro* tinham expressão *in vivo*. Para tanto, trabalhamos com um modelo experimental de transplante em coelhos da Nova Zelândia, pois sendo este um animal de menor porte, seria possível utilizar bloqueadores de citocinas e estudar o comportamento destas variáveis biológicas nas artérias retiradas do coração transplantado. Assim, utilizamos o receptor solúvel do TNF- $\alpha$  injetado subcutaneamente em coelhos submetidos a transplante cardíaco, e, após 7 a 10 dias, os animais eram mortos, e estudados aspectos inflamatórios e acúmulo de fibronectina nas lesões coronárias. Foi possível demonstrar, com esta abordagem, uma quase completa abolição do aparecimento das lesões coronárias dos corações transplantados nos animais que receberam o receptor solúvel do TNF- $\alpha$ , comparativamente aos animais que receberam solução salina. Além disto, através de imuno-histoquímica, observou-se redução também muito evidente da expressão de marcadores inflamatórios e da expressão de fibronectina nos vasos (4). Assim, este conjunto de estudos estabeleceu uma linha de pesquisa com conotação mecanística, no que diz respeito à interação de modulação inflamatória e acúmulo de matriz extracelular na patogênese da aterosclerose pós-transplante cardíaco experimental.

### ATEROSCLEROSE EM HUMANOS - PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO, REESTENOSE CORONÁRIA E DIABETES MELITO

Uma vez caracterizados os modelos experimentais descritos acima, era oportuno testar estas hipóteses na

aterosclerose pós-transplante cardíaco em pacientes submetidos a este procedimento. Sabe-se que a ocorrência desta complicação se dá em até 50% dos casos, 5 anos após o procedimento, e sua incidência, de fato, aumenta ao longo do tempo. Do ponto de vista clínico, é uma entidade de difícil diagnóstico, uma vez que o sintoma de angina muitas vezes não ocorre devido à desnervação do coração transplantado. No entanto, em alguns casos, o diagnóstico de isquemia é factível, e atitudes terapêuticas podem ser tomadas. Neste estudo, casos que foram selecionados para serem submetidos a aterectomia coronária foram estudados. Os fragmentos de placa obtidos foram analisados através de imuno-histoquímica, e detectou-se, à semelhança das observações experimentais, que havia expressão evidente de fibronectina e alguns achados compatíveis com ativação inflamatória leve nas lesões presentes nas artérias coronárias de pacientes submetidos a transplante cardíaco, embora depósitos de cálcio, cristais de colesterol e células espumosas também tenham sido identificados (5). Desta forma, observações realizadas em nível experimental parecem apresentar correlatos na pesquisa clínica aplicada. Ainda perseguindo esta linha de pesquisa, procuramos definir se havia correlação entre estes achados nas lesões coronárias pós-transplante cardíaco e função endotelial. Sabe-se que a disfunção endotelial é um achado precoce na doença aterosclerótica, indicando já algum grau de lesão funcional da célula endotelial. Para tanto, estudamos, através de histologia e imuno-histoquímica, vasos intramiocárdicos presentes em biópsias endomiocárdicas de pacientes transplantados cardíacos e a função endotelial de vasos epicárdicos por ultra-som intracoronário, quando estimulados por acetilcolina intracoronária. Nos vasos intramiocárdicos, observou-se correlação entre achados histológicos de espessamento intimal e expressão de TNF- $\alpha$  e fibronectina, porém, observou-se dissociação entre achados histológicos e função endotelial e espessamento intimal por ultra-som intracoronário. Estes dados indicam que marcadores inflamatórios parecem ser importantes em pequenos vasos, não havendo correlação com a progressão da doença em vasos epicárdicos (6).

Aplicando ainda o conceito de que ativação inflamatória e acúmulo de fibronectina estão associados a processos de reparação tecidual vascular, procuramos estudar estes aspectos em uma outra forma de dano vascular: a reestenose coronária. Esta é uma complicação que ocorre em até 40% dos casos após a realização de angioplastia coronária. Considerando que o que ocorre durante a angioplastia é um trauma vascular mecânico, é possível supor que mecanismos de reparo cicatricial participem no processo e possam

causar crescimento exagerado tecidual, levando à reestenose. Neste estudo, obtivemos material de aterectomia de pacientes submetidos previamente à angioplastia coronária que desenvolveram reestenose e de pacientes submetidos à aterectomia por lesão primária coronariana. Observou-se que, nos pacientes com lesão por reestenose, houve maior acúmulo de células inflamatórias, TNF- $\alpha$  e fibronectina (7), reproduzindo o modelo experimental já descrito. Estes dados sugerem que, em modelos agressivos de lesão coronária, aspectos inflamatórios participem de forma mais evidente que nas lesões de aterosclerose comum, nas quais longos períodos de tempo são necessários para que as lesões se tornem significativas. No entanto, em um trabalho subsequente, em que foram analisados níveis circulantes de citocinas em pacientes portadores de reestenose coronária, comparativamente a pacientes com lesões primárias, não foram demonstradas diferenças significativas, indicando, talvez, que fenômenos intraplaca, como descrito acima, não sejam traduzidos em níveis circulantes sistêmicos (8).

Outra situação em que a evolução de lesões ateroscleróticas é agressiva e rápida é o diabetes melito. A doença macrovascular é a maior causa de morte em pacientes diabéticos e parece ser desproporcional à magnitude dos fatores de risco usualmente presentes nesta condição. Procuramos, então, investigar aspectos imunoinflamatórios nas lesões ateroscleróticas de artérias de membros inferiores de pacientes submetidos à amputação. Neste estudo, demonstramos que, nas lesões de pacientes diabéticos, havia maior acúmulo de TNF- $\alpha$ , comparativamente a lesões de pacientes amputados não-diabéticos (9). Assim, novamente aspectos inflamatórios parecem ser importantes na gênese de lesões vasculares de cunho mais agressivo.

### MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Considerando que o endotélio pode ser visto como o órgão de choque do sistema cardiovascular, com uma capacidade de ativação intensa, a disfunção endotelial pode identificar, previamente ao aparecimento de lesões ateroscleróticas hemodinamicamente significativas, situações de risco cardiovascular aumentado. Nos estudos seguintes, procuramos investigar, de forma não invasiva, o desenvolvimento de disfunção endotelial frente a diferentes situações clínicas.

Em um primeiro estudo, analisamos a concentração plasmática da molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) em pacientes com quadro de

angina instável, angina estável e com dor torácica, porém, sem lesões coronárias significativas à cineangiocoronariografia, todos com um ou mais fatores de risco cardiovascular. Demonstrou-se então que, em pacientes com dor torácica, porém, sem lesões coronárias significativas, houve concentração maior de VCAM-1, comparativamente a pacientes com angina estável e equivalente à concentração em pacientes com angina instável. Estes achados indicam que, mesmo na ausência de lesões coronárias importantes, na presença de fatores de risco, a disfunção endotelial pode estar presente e participar como um componente inflamatório na apresentação clínica de síndromes coronarianas (10).

No segundo estudo, testamos a hipótese de que, em pacientes diabéticos do tipo 2 e portadores de dislipidemia, havia maior comprometimento da função endotelial quando avaliada por endotelina-1 e fator de von Willebrand, comparativamente a pacientes dislipidêmicos sem diabetes e controles normais. Neste estudo, a disfunção endotelial causada pela concomitância de fatores de risco importantes (diabetes melito e dislipidemia) foi mais evidente do que quando comparada à dislipidemia apenas. Estes dados reforçam o conceito de que, uma vez agredido, o endotélio é capaz de ativar-se, produzindo moléculas que farão parte da progressão da doença aterosclerótica (11).

### ASPECTOS INFLAMATÓRIOS E COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO VENTRICULAR

Há alguns anos, tem sido demonstrado que pacientes portadores de insuficiência cardíaca apresentam níveis circulantes elevados de marcadores inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e interleucinas. Estes achados correlacionam-se com a gravidade da doença e são indicadores de mau prognóstico. Nos próximos estudos, procuramos ampliar a investigação de mecanismos inflamatórios na doença cardiovascular em três aspectos principais: 1. determinar o valor prognóstico de níveis de TNF- $\alpha$  e seus receptores solúveis e endotelina-1 em pacientes com choque séptico; 2. determinar a origem dos marcadores inflamatórios elevados no sangue em pacientes com insuficiência cardíaca avançada; e 3. examinar a associação de disfunção ventricular após cirurgia de revascularização com uso de circulação extracorpórea, com marcadores inflamatórios e de injúria miocárdica.

No primeiro estudo, analisamos sequencialmente, utilizando o método de ELISA, a concentração plasmática de TNF- $\alpha$ , seus receptores I e II e endotelina-1 em pacientes com choque séptico e procuramos identificar valor prognóstico para mortalidade. Demonstrou-se que

a combinação de níveis elevados precoces, em 6 horas do diagnóstico de choque, de TNF- $\alpha$  e endotelina-1 apresenta alto valor preditivo positivo para mortalidade. Estes dados podem sugerir que o potente efeito inotrópico negativo do TNF- $\alpha$ , associado à disfunção endotelial representada por níveis de endotelina-1, confere um risco maior de depressão cardiovascular (12). No segundo estudo, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada (classes III ou IV da *New York Association*), procurou-se identificar a origem da produção aumentada de TNF- $\alpha$  e seus receptores, comparando as concentrações presentes em sangue periférico àquelas presentes em sangue do seio coronário. Demonstrou-se que, para o TNF- $\alpha$ , as concentrações obtidas no sangue periférico são maiores do que no sangue do seio coronário; já para os receptores do TNF- $\alpha$ , não houve diferença entre os sítios de coleta. Estes dados indicam que a principal fonte produtora de TNF- $\alpha$  na insuficiência cardíaca parece localizar-se em nível periférico, talvez partindo especificamente da célula endotelial. Já os receptores do TNF- $\alpha$  parecem ser produzidos de forma equivalente tanto no miocárdio quanto em sítio periférico (13). Em um terceiro estudo, ainda na linha inflamatória e função ventricular, procuramos investigar a associação de mediadores inflamatórios e de lesão cardíaca (troponina I) no desenvolvimento da disfunção ventricular pós-cirurgia de revascularização miocárdica com uso de circulação extracorpórea. Sabe-se que, em pacientes submetidos à circulação extracorpórea, há um certo grau de disfunção ventricular no pós-operatório. Neste estudo, demonstrou-se que há aumento de citocinas seqüencialmente após o início da circulação extracorpórea, porém, exceto pelo perfil do receptor I do TNF- $\alpha$  na terceira hora após início da circulação extracorpórea, não houve maiores associações com disfunção ventricular identificada em 24 horas de pós-operatório. Já os níveis de troponina I apresentaram correlação mais consistente com o grau de disfunção ventricular, assim como com o tempo de circulação extracorpórea e de clampeamento aórtico. Estes dados sugerem que, para o desenvolvimento da disfunção ventricular pós-cirurgia de revascularização, a associação de atividade inflamatória parece atuar conjuntamente a um certo grau de lesão miocárdica (14).

## CONCLUSÕES

Este conjunto de estudos contribui para o estabelecimento do conceito de que o sistema cardiovascular, tanto a vasculatura como o miocárdio, é alvo e também fonte de atividade inflamatória, mecanismo que parece desempenhar papel importante na progressão de pelo menos duas condições clínicas

prevalentes: a doença aterosclerótica e a disfunção ventricular, com suas subseqüentes implicações. É possível que indicativos inflamatórios sejam elementos precoces na progressão destas doenças, permitindo, talvez, diagnósticos iniciais em situações de risco maior, levando a intervenções sobre fatores de risco de forma mais agressiva. Ainda permanece a ser esclarecido se um crescente conhecimento nesta área poderá, no futuro, indicar caminhos terapêuticos, tendo como alvo a modulação inflamatória.

## REFERÊNCIAS

1. Ross R. Mechanism of disease: atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Clausell N, Molossi S, Rabinovitch M. Increased interleukin-1 $\beta$  and fibronectin synthesis are early features of the development of the post-cardiac transplant coronary arteriopathy in piglets. *Am J Pathol* 1993;142:1776-82.
3. Clausell N, Rabinovitch M. Upregulation of fibronectin synthesis by interleukin-1 $\beta$  in coronary artery smooth muscle cells is associated with the development of the post-cardiac transplant arteriopathy in piglets. *J Clin Invest* 1993;92:1850-8.
4. Clausell N, Molossi S, Sett S, Rabinovitch M. In vivo blockade of tumor necrosis factor-alpha inhibits the development of acute coronary artery neointimal formation in cholesterol-fed rabbits following cardiac transplantation. *Circulation* 1994;89:2768-79.
5. Clausell N, Daly P, Molossi S, et al. Histological and immunohistological characteristics of eccentric coronary artery lesions retrieved by atherectomy from cardiac transplant patients. *Cardiovasc Pathol* 1997;6:23-9.
6. Clausell N, Butany J, Molossi S, et al. Abnormalities in intramyocardial arteries detected in cardiac transplant biopsies and lack of correlation with abnormal intracoronary ultrasound or endothelial dysfunction in large epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:110-9.
7. Clausell N, Lima VC, Molossi S, et al. Expression of tumor necrosis factor alpha and accumulation of fibronectin in coronary artery restenotic lesions retrieved by atherectomy. *Br Heart J* 1995;73:534-9.
8. Quadros AS, Prado K, Oliveira J, Manfroi WC, Ribeiro JP, Clausell N. Níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios na aterosclerose

- coronariana primária e na reestenose coronariana pós-angioplastia. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:379-84.
9. Clausell N, Kalil P, Biolo A, Molossi S, Azevedo M. Increased expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in diabetic macrovasculopathy. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:145-51.
  10. Clausell N, Prado K, Ribeiro JP. Increased plasma levels of soluble vascular cellular adhesion molecule-1 in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Int J Cardiol* 1999;68:275-80.
  11. Seligman BG, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausell N. Increased plasma levels of endothelin-1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2000;23:1395-400.
  12. Brauner JS, Rohde LE, Clausell N. Circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  and endothelin-1: early predictors of mortality in patients with septic shock. *Int Care Med* 2000;26:305-13.
  13. Grossman G, Rohde LE, Clausell N. Evidence for increased peripheral production of tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001;88:578-81.
  14. Savaris N, Polanczyk CA, Clausell N. Cytokines and troponin-I in cardiac dysfunction after coronary artery grafting with cardiopulmonary bypass. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:114-9.

## AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA BASEADA EM EVIDÊNCIA

EVIDENCE-BASED CLINICAL EVALUATION OF HEART FAILURE PATIENTS

Luís Beck da Silva

### RESUMO

A medicina baseada em evidência aplicada na avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca vem nos trazendo importantes contribuições nos conceitos clássicos de congestão sistêmica. Assim, podemos hoje compreender o desempenho diagnóstico de cada sinal ou sintoma clínico de insuficiência cardíaca e atribuir-lhes o devido valor diagnóstico e/ou prognóstico. Novas variáveis, como a pressão de pulso proporcional, têm demonstrado relevância clínica. Os peptídeos natriuréticos, sendo importantes ferramentas na avaliação do estado volêmico dos pacientes com insuficiência cardíaca, vêm a somar no entendimento clínico e adicionar valor prognóstico. A ecocardiografia, quando utilizada como ferramenta não-invasiva para a avaliação do perfil hemodinâmico, pode contribuir significativamente para o manejo clínico dos pacientes com insuficiência cardíaca. Em conclusão, o devido entendimento contemporâneo sobre o desempenho diagnóstico de aspectos do exame físico, dos peptídeos natriuréticos e da ecocardiografia na avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca é fundamental para a estimativa correta de congestão, que, se tratada agressivamente com vistas a reduzir pressões de enchimento ventricular, levará a um melhor resultado terapêutico e maior benefício clínico.

**Unitermos:** Insuficiência cardíaca, avaliação clínica, exame físico, BNP, ecocardiografia, medicina baseada em evidência.

### ABSTRACT

The evidence-based medicine applied to the clinical evaluation of heart failure patients has provided us with significant contributions with regard to traditional concepts of systemic congestion. It is now possible to understand the diagnostic performance of each heart failure clinical sign or symptom and give them the appropriate diagnostic/prognostic value. New variables, such as proportional pulse pressure, have demonstrated great clinical relevance. The natriuretic peptides, for being important tools in the assessment of congestive heart failure patients, add to the clinical understanding and prognostic value of such patients. The echocardiography, when used as a noninvasive tool in the evaluation of hemodynamic profile, may significantly contribute to the clinical management of heart failure patients. In conclusion, the proper contemporary understanding of the diagnostic performance of physical examination aspects, natriuretic peptides and echocardiography in the clinical evaluation of heart failure patients is of utmost importance for the correct assessment of congestion. If the congestion is aggressively treated with the aim of reaching low ventricular filling pressures, it may improve therapeutic results and lead to a better clinical outcomes.

**Key words:** Heart failure, clinical evaluation, physical exam, BNP, echocardiography, evidence-based medicine.

---

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.  
Correspondência: Luís Beck da Silva, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 2101-8657. E-mail: luisbeck@dualnet.com.br

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é um exemplo de situação clínica em que a anamnese e o exame físico são fundamentais no diagnóstico, na avaliação da severidade da doença e na tomada de decisões terapêuticas. Por mais de 1 século, tem-se utilizado sinais e sintomas clássicos de insuficiência cardíaca na tentativa de estimar pressões de enchimento ventricular esquerdo (e direito). De fato, alguns estudos evidenciam que o uso de sinais e sintomas para estimar pressões de enchimento ventricular esquerdo tem muito baixa confiabilidade, particularmente em pacientes crônicos em lista para transplante cardíaco (1,2). No entanto, contemporaneamente, certos sinais e sintomas têm-se mostrado particularmente úteis na avaliação clínica e estimativa de estado volêmico. Além disso, novas ferramentas, como os peptídeos natriuréticos e a ecocardiografia, vêm a contribuir para detectar congestão manifesta ou não nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. No entanto, pode-se questionar se vale a pena tratarmos a congestão aparentemente indetectável (subclínica) do paciente com insuficiência cardíaca crônica. Felizmente, a resposta para tão importante pergunta já está disponível na literatura (2). Estudos clínicos que avaliaram o prognóstico de pacientes tratados agressivamente para congestão, fosse essa congestão detectada por exame físico (4), ecocardiograma (5), peptídeo natriurético (6) ou Swan Ganz (7), apresentam maior sobrevida livre de eventos. Portanto, definir a adequação hemodinâmica de pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção ventricular crônica parece ser relevante, já que atingir baixas pressões de enchimento ventricular está associado a melhores desfechos clínicos (7-9).

Neste trabalho, revisam-se, em linguagem contemporânea, as principais ferramentas disponíveis ao clínico para a definição do perfil hemodinâmico de pacientes com insuficiência cardíaca em nível ambulatorial: exame físico, peptídeos natriuréticos e ecocardiografia.

## EXAME FÍSICO

De fato, se considerados achados de exame físico como ferramenta para o diagnóstico de congestão, poderemos deixar de detectar até 42% dos pacientes congestos, definidos como pressão capilar pulmonar > 22 mmHg (2). Além disso, se adicionarmos achados de raio X de tórax ao exame físico, o desempenho para o diagnóstico de congestão continua fraco (1). Cabe salientar que a imensa maioria dos pacientes atendidos por insuficiência cardíaca no mundo real são manejados de

acordo com achados clínicos e de raio X de tórax, havendo significativa perda de diagnóstico.

Para o entendimento contemporâneo da valorização do exame físico na insuficiência cardíaca, devemos ter bem claros os diferentes desempenhos diagnósticos dos vários achados de exame físico, pois os sinais e sintomas não têm o mesmo peso na formação do diagnóstico e na estimativa de congestão.

Dentre os achados de exame físico, salienta-se o melhor desempenho diagnóstico da ortopnéia (9), turgência jugular e refluxo hepatojugular (10,11). A ortopnéia, isoladamente, quando sistematicamente analisada, é capaz de diferenciar grupos de pacientes com diferenças significativas no risco de admissão hospitalar (9). A pressão de pulso, muitas vezes avaliada em forma de um índice chamado pressão pulso proporcional (PPP = pressão sistólica – pressão diastólica / pressão sistólica), tem sido usada como um indicador de baixo débito cardíaco, com alta especificidade. Recentemente, a PPP foi também associada a níveis aumentados de peptídeos natriuréticos e a mortalidade (12,13). Na coorte de pacientes com insuficiência cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os pacientes com PPP diminuída (< 0,25) apresentavam aspectos neuro-hormonais significativamente piores que os pacientes com PPP mais elevada (> 0,25) (14). Em contrapartida, achados físicos como crepitações pulmonares e edema periférico, quando isolados, têm muito baixo desempenho para confirmar ou excluir congestão (2,15).

O exame físico também pode ser útil para caracterizar o paciente com insuficiência cardíaca em um de quatro perfis hemodinâmicos. Classificando os pacientes em congestos ou “secos”, e em com boa perfusão (quentes) ou com pobre perfusão (frios), podem-se definir quatro perfis com diferentes abordagens terapêuticas e diferentes prognósticos (16). Novamente, com base nesta avaliação clínica, observa-se que pacientes mais congestos são os pacientes com pior prognóstico, estando os congestos e frios num grupo com prognóstico particularmente pior.

## PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Dentre os peptídeos natriuréticos, os mais amplamente disponíveis em nosso meio são o BNP (equivalente a CT-BNP) (*Biosite*, San Diego, CA) e o NT-ProBNP (*Roche Diagnostics*). Embora existam diferenças significativas entre estes dois marcadores, ambos têm sido amplamente utilizados na prática clínica e extensivamente publicados na literatura internacional.

Os peptídeos natriuréticos (aqui genericamente referidos como BNP) são hormônios naturalmente pro-



duzidos pelos cardiomiócitos atriais e exercem funções importantes na homeostase de sódio e água. Em condições patológicas, a síntese de BNP é significativamente aumentada, estimulada principalmente pelo estiramento do cardiomiócito secundário à congestão. Assim, a dosagem sérica de BNP tem ocupado um papel importante como ferramenta confiável e não-invasiva para a estimativa de congestão em pacientes com insuficiência cardíaca. A razoável correlação de níveis séricos de BNP com a pressão capilar pulmonar (PCP) já foi demonstrada clinicamente (17). Além disso, a queda da PCP, que segue-se ao tratamento hospitalar de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, é acompanhada paralelamente da queda de BNP, com uma correlação de 0,79 e  $p < 0,05$  (18). Naturalmente, o paralelismo entre BNP e PCP denota a possibilidade de aplicarmos este marcador sérico como substituto de pressões de enchimento ventricular, tanto em nível hospitalar como ambulatorial. Neste sentido, evidências multiplicam-se na literatura internacional, demonstrando o benefício de conhecermos o BNP dos pacientes, tanto do ponto de vista clínico (6) como de custo-efetividade (19). O manejo da insuficiência cardíaca guiado por níveis de BNP e clínica foi comparado com o manejo convencional, baseado apenas na clínica dos pacientes. Em um estudo-piloto, foi encontrada redução estatisticamente significativa na incidência de eventos cardiovasculares e de desfecho combinado de insuficiência cardíaca ou morte no grupo guiado por BNP (6). Um estudo maior neste contexto está em andamento. O alvo terapêutico deste estudo era alcançar um BNP inferior a 200 pg/ml, às custas de diuréticos e vasodilatadores. Não está ainda claro na literatura qual seria o melhor alvo terapêutico em termos de BNP – se a busca de um valor específico, ou a busca do menor valor possível, ou simplesmente a busca da redução dos seus níveis. Sabe-se, no entanto, que o nível de BNP na alta hospitalar é preditor de eventos clínicos subsequentes (20).

Considerando a dificuldade clínica em estimar a volemia de pacientes crônicos com insuficiência cardíaca, a disponibilidade de um marcador sérico que permita conhecer e, com isso, buscar um estágio mais “seco” às custas de intensificação da terapêutica é desejável e tende a melhorar o prognóstico. Estudos estão em andamento para definir o BNP como marcador de resposta terapêutica. Se confirmado, poderá ser possível uma situação em que, uma vez alcançado um BNP “normalizado”, poder-se-ia dispensar acréscimos terapêuticos e, eventualmente, diminuir o número ou dose dos medicamentos daquele paciente (21).

Sabe-se que, para o início bem-sucedido do uso de  $\beta$ -bloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca, necessita-se que o paciente esteja euvolêmico, e que,

muitas vezes, esta avaliação é incerta ou clinicamente difícil. Assim, uma potencial utilidade do BNP seria como uma ferramenta na estimativa do estado volêmico do paciente antes do início de  $\beta$ -bloqueadores, bem como no seguimento da resposta terapêutica ou intolerância aos mesmos. Para testar esta potencial utilidade do BNP, realizou-se um ensaio clínico randomizado em que pacientes com insuficiência cardíaca crônica em nível ambulatorial tinham seu  $\beta$ -bloqueador iniciado e titulado de acordo com níveis séricos de BNP e eram comparados a uma abordagem convencional, com início e titulação de  $\beta$ -bloqueadores baseados em anamnese e exame físico. Neste caso, evidenciou-se que o uso do BNP não adicionou benefício à abordagem convencional (22,23). Ao avaliarmos correlações independentes entre o nível sérico de BNP e função do ventrículo direito estimada por ventriculografia radioisotópica, não encontrou-se correlação significativa. O uso de  $\beta$ -bloqueador, sim, esteve significativamente associado à melhora da função ventricular dos ventrículos direito e esquerdo (24).

Cabe aqui uma palavra de cautela especialmente para o emprego do BNP em pacientes ambulatoriais com diagnóstico estabelecido de disfunção sistólica. O BNP apresenta considerável variabilidade clínica e pode oscilar conforme sexo, idade, grau de obesidade (25), comorbidades, uso de drogas e *status* volêmico momentâneo, o que pode limitar o seu uso especialmente em pacientes ambulatoriais com dosagens esporádicas (26,27).

Em nosso meio, a utilização de BNP no manejo de insuficiência cardíaca é ainda modesta. Pelo menos duas razões justificam a dificuldade no uso deste marcador sérico: de um lado, o custo é ainda elevado e não é subsidiado pelos convênios; de outro lado, o custo em nosso meio assemelha-se ao do ecocardiograma. Assim, enquanto um teste de BNP nos Estados Unidos é aproximadamente 10 vezes mais barato que um ecocardiograma, no Brasil esta relação é próxima de 1.

## ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia com Doppler também consiste em método não-invasivo com extensa aplicabilidade clínica em pacientes com insuficiência cardíaca. No que diz respeito ao seu uso para diagnóstico de congestão em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, basta compararmos o seu desempenho diagnóstico a outros métodos, como o cateter de Swan Ganz e até o próprio BNP para entendermos sua utilidade. A ecocardiografia, através de variadas técnicas de detecção de pressões pulmonares, pressões atriais esquerdas e atriais direitas, apresenta alta correlação com

as pressões de enchimento obtidas através de métodos invasivos (28). Essa premissa levou nosso grupo de pesquisa a desenhar um ensaio clínico randomizado com pacientes ambulatoriais, em que estes eram alocados para tratamento clínico convencional ou para tratamento clínico otimizado, através do conhecimento do perfil hemodinâmico obtido por ecocardiografia (29). O grupo guiado por ecocardiografia alcançou pressões de átrio direito, pressões de artéria pulmonar e índices de resistência periférica significativamente mais baixos que o grupo convencional, caracterizando a diferença de manejo nos dois grupos. O grupo guiado por eco recebeu maiores doses de vasodilatadores e uso mais liberal de hidralazina, mesmo na vigência de doses-alvo de IECA. O resultado no seguimento de 6 meses foi uma forte tendência à superioridade do grupo guiado por ecocardiografia na sobrevida livre de eventos ( $p = 0,09$ ) (29). Este estudo é uma evidência, em nosso meio, de que se pode utilizar a ecocardiografia como ferramenta no diagnóstico de congestão, tratá-la agressivamente com vistas a reduzir pressões de enchimento ventricular e, assim, obter melhor resultado terapêutico e maior benefício clínico.

## CONCLUSÃO

O prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca está relacionado à correta avaliação do estado clínico, onde o manejo adequado da congestão traz repercussão nos sintomas e na mortalidade. Em muitos casos, achados específicos isolados no exame físico não apresentam a acurácia necessária para a correta avaliação desses pacientes, enquanto achados como ortopnéia, turgência jugular e PPP apresentam os melhores desempenhos diagnósticos.

Métodos diagnósticos não-invasivos vêm sendo estudados e empregados para o ajuste ambulatorial do tratamento da congestão de pacientes com insuficiência cardíaca. O ecocardiograma e o BNP vêm demonstrando serem ferramentas adequadas nessas situações clínicas. Além disso, abrem um novo leque de utilidades a serem investigadas, como a seleção e ajuste de terapias específicas, medicamentosas ou não, além de potencialmente reduzir ainda mais as necessidades de manejo intra-hospitalar de pacientes com insuficiência cardíaca avançada.

## REFERÊNCIAS

1. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90(3):353-9.
2. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
3. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000;140(6):840-7.
4. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2004;20(7):697-702.
5. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1591-7.
6. Troughton RW, Frampton C, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
7. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66(19):1348-54.
8. Stevenson LW, Tillisch JH. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation* 1986;74(6):1303-8.
9. Beck da Silva L, Mielniczuk L, Laberge M, et al. Persistent orthopnea and the prognosis of patients in the heart failure clinic. *Congest Heart Fail* 2004;10:177-80.
10. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(11):1126-32.
11. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):574-81.
12. Voors AA, Petrie CJ, Petrie MC, et al. Low pulse pressure is independently related to elevated natriuretic peptides and increased mortality in advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26(17):1759-64.

13. Aronson D, Burger AJ. Relation between pulse pressure and survival in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:785-8.
14. Beck da Silva L, Costa TG, Rocha T, Fett P, Rohde LE, Clausell N. Impacto da pressão proporcional de pulso (PPP) sobre parâmetros neuro-hormonais e metabólicos de pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl I):S10.
15. Rohde LE, Beck da Silva L, Lima MP, et al. Accuracy of clinical findings to determine hemodynamic status in outpatients with heart failure. *J Card Fail* 2001;7(3):99.
16. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1797-804.
17. Tsutamoto T, Bito K, Kinoshita M. Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. *Am Heart J* 1989;117:599-606.
18. Kazanegra R, Van Cheng BS, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001;7:21-9.
19. Mueller C, Scholer A, Laule K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350(7):647-54.
20. Hamada Y, Tanaka N, Murata K, et al. Significance of predischarge BNP on one-year outcome in decompensated heart failure - comparative study with echo-Doppler indexes. *J Card Fail* 2005;11(1):43-9.
21. McDonald K. Current guidelines in the management of chronic heart failure: practical issues in their application to the community population. *Eur J Heart Fail* 2005;7:317-21.
22. Beck da Silva L, de Bold AJ, Fraser M, Williams K, Struthers C, Haddad H. Brain natriuretic peptide (BNP) as a guideline to beta-blocker titration in patients with heart failure. *J Card Fail* 2003;9(5):S101.
23. Beck da Silva L, de Bold AJ, Fraser M, Williams K, Haddad H. BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2005;11:248-53.
24. Beck da Silva L, de Bold AJ, Davies RA, et al. Effect of bisoprolol on right ventricular function and brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2004;10:127-32.
25. Beck da Silva L, Higginson L, Fraser M, Williams K, Haddad H. Effect of orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. *Congest Heart Fail* 2005;11:118-23.
26. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003;108(24):2950-3.
27. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003;108(24):2964-6.
28. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004;109(20):2432-9.
29. Palombini DV, Rohde LE, Crestana L, et al. Determination of hemodynamic parameters using Doppler two-dimensional echocardiography: a searching tool for therapeutic optimization in patients with congestive heart failure on an outpatient care follow-up. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(4):351-6.

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA  
NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA: ÊNFASE NO  
ECOCARDIOGRAMA POR DOPPLER PULSADO TECIDUAL**

*EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN CHRONIC  
RENAL FAILURE: EMPHASIS ON TISSUE DOPPLER IMAGING  
ECHOCARDIOGRAPHY*

Valéria Centeno de Freitas<sup>1</sup>, Luiz Carlos Danzmann<sup>2</sup>, Marco Torres<sup>3</sup>

**RESUMO**

A insuficiência ventricular esquerda com fração de ejeção normal – insuficiência cardíaca diastólica – apresenta uma prevalência ao redor de 30 a 40%. O ecocardiograma por Doppler emergiu como o método não-invasivo padrão para avaliar a função diastólica ventricular esquerda, especialmente através do Doppler pulsado mitral (DPM) e do Doppler pulsado tecidual (DPT). Ambos, embora mais notadamente o DPM, são influenciados pela pré-carga. Os pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise (HD) freqüentemente apresentam disfunção diastólica. A possibilidade de realização de DPM e DPT, antes e após HD, permite a avaliação da função diastólica em diferentes situações de carga volêmica, estimando melhor os efeitos sobre a mesma de alterações na pré-carga e, ao mesmo tempo, considerando a capacidade do DPT, dito menos dependente da carga, na diferenciação de graus diversos de disfunção diastólica, quando comparado ao DPM. Vários trabalhos neste sentido têm sido encontrados na literatura. Na mesma linha, nossa experiência tem demonstrado que o DPT, para avaliar a função diastólica em pacientes renais crônicos antes e após HD, quando associado a manobra para aumento da pré-carga, dado não considerado em relatos anteriores, mostra-se um método útil e acessível para identificar e estratificar mais acuradamente graus diversos de disfunção diastólica, desde que as medidas sejam obtidas naqueles pacientes com volemia normal ou quase normal.

**Unitermos:** Função diastólica ventricular esquerda, Doppler pulsado tecidual, insuficiência renal crônica, hemodiálise.

**ABSTRACT**

Left ventricular failure with normal ejection fraction, diastolic heart failure, has a prevalence of 30-40%. The pulsed-wave Doppler echocardiography has become the standard noninvasive method for evaluating the left ventricular diastolic function, particularly through transmitral pulsed-wave Doppler (MPD) and tissue Doppler imaging (TDI). Both show characteristics of preload dependence, mainly the MPD. Chronic renal failure patients undergoing hemodialysis often have diastolic dysfunction. Obtaining MPD and TDI measurements before and after hemodialysis allows the evaluation of diastolic function under different conditions of volemic load. The effects of preload changes on diastolic function can be better estimated. At the same time, the ability of TDI, which is considered a less load-dependent method, to stratify different degrees of diastolic function compared with MPD can be studied more accurately. Several studies about this topic

---

<sup>1</sup> Médica ecocardiografista, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Aluno de Doutorado, Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Professor, Faculdade de Medicina e Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Valéria Freitas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/2061, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8287. E-mail: valeriacfreytas@globo.com.

can be found in the literature. Our experience has shown that the TDI associated with a maneuver to increase preload might be a useful and feasible method to identify and stratify diastolic dysfunction in renal failure patients before and after hemodialysis. This specific method of evaluation, which was not considered in previous studies, can be achieved when measurements are obtained from patients with normal or near normal volemic load.

**Key words:** Left ventricular diastolic function, tissue Doppler imaging, chronic renal failure, hemodialysis.

## INTRODUÇÃO

A importância da insuficiência cardíaca (IC) decorre da frequência com a qual essa condição é encontrada e do seu valor prognóstico. Nos países desenvolvidos, a prevalência da IC é estimada ao redor de 0,3 a 2%, com um aumento para 3 a 13% nos indivíduos acima dos 65 anos (1). Uma vez que a doença se desenvolve, a mortalidade em 6 anos aproxima-se de 80% em homens e 65% em mulheres (2). A IC é a principal causa de morbidade e mortalidade cardíacas em pacientes com doença cardiovascular (DCV). Após relatos esporádicos nas décadas de 70 e 80, estudos demonstraram consistentemente que uma proporção substancial de adultos, e principalmente de idosos, tinha IC com função sistólica normal ou quase normal (1). Aproximadamente 35 a 40% dos homens e 65 a 75% das mulheres podem ter fração de ejeção (FE) ventricular esquerda  $\geq 50\%$  (3). Sabe-se igualmente que a DCV pode resultar em disfunções sistólica e diastólica dos ventrículos (4). Dados epidemiológicos revelam que a prevalência de insuficiência ventricular esquerda com FE normal, a IC diastólica (ICD), aproxima-se de algo em torno de 30 a 40%, afetando predominantemente idosos e obesos, sendo a hipertensão arterial sistêmica o fator etiológico mais freqüente, seguida de outros processos patológicos, como a doença arterial coronariana, diabetes melito, estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica e miocardiopatias infiltrativas (2,5-7). A complacência ventricular esquerda diminuída, com disfunção diastólica associada, também ocorre como parte do processo natural de envelhecimento (2).

A ICD resultante da disfunção ventricular esquerda usualmente precede a disfunção sistólica, sendo o relaxamento anormal observado como seu estágio mais precoce (8). As alterações manifestadas na disfunção diastólica pelo relaxamento inadequado podem ou não deteriorar o enchimento ventricular durante o exercício, mas não em repouso. Essa fase pode permanecer assintomática por vários anos. Na medida em que a doença progride, a disfunção diastólica pode levar a elevada pressão de enchimento em repouso. Nesse es-

tágio, as alterações hemodinâmicas podem manifestar-se com aumento das pressões diastólicas final de ventrículo esquerdo (VE), atrial esquerda e capilar pulmonar (9).

A função diastólica é um processo complexo envolvendo numerosos componentes, que incluem o enchimento ventricular esquerdo, a sucção diastólica, as forças viscoelásticas do miocárdio, a restrição pericárdica, a interação ventricular e a contribuição atrial (10). Os dois principais determinantes do enchimento ventricular são o relaxamento e a complacência dessa câmara. A disfunção do enchimento diastólico do VE relaciona-se a anormalidades do relaxamento miocárdico ativo e a propriedades elásticas passivas do mesmo, que podem ocorrer resultantes de hipertrofia, isquemia miocárdica, redução do tônus adrenérgico ou a aumento no tecido conectivo do miocárdio. A piora do relaxamento eleva a tensão miocárdica na diástole, e a diminuída complacência determinada pela redução das propriedades elásticas passivas do mesmo acabam por elevar as pressões venosas pulmonares. Na ICD, a congestão venosa e a redução do débito cardíaco ocorrem como resultado de alteração no enchimento ventricular energia-dependente ou devido à redução da complacência do VE (6). É importante ainda ressaltar a atuação de fatores adjuvantes na diástole, como a carga volêmica total, a pré-carga e a função de contração-complacência atrial esquerda (11).

Durante o relaxamento isovolumétrico ativo e o enchimento precoce ventricular esquerdo, a queda continuada da pressão intraventricular cria um efeito de sucção que reforça o enchimento diastólico. Assim, uma piora no relaxamento do VE resulta em incapacidade de aumentar o volume diastólico final quando necessário (numa taquicardia, por exemplo), decorrendo daí uma redução do débito cardíaco. Por outro lado, o prolongamento do tônus miocárdico diastólico determina uma elevação na pressão diastólica do VE e um aumento na relação pressão/volume dessa câmara, principalmente durante o exercício (12).

Várias técnicas não-invasivas podem ser úteis para o diagnóstico de disfunção diastólica; porém, o

cateterismo cardíaco, que permite medidas simultâneas de pressão e volume, continua sendo o padrão-ouro para avaliação da função diastólica do VE. O parâmetro mais freqüentemente utilizado por esse método para avaliar o relaxamento ventricular é a constante de tempo de relaxamento (Tau), a qual descreve a velocidade de queda da pressão do VE durante o relaxamento isovolumétrico e cujo valor médio normal aproxima-se de 50 ms. A medida da curva de variação pressão/volume reflete alterações da complacência ventricular esquerda (13).

## O ECOCARDIOGRAMA NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

Nas duas últimas décadas, o ecocardiograma por Doppler emergiu como a principal ferramenta clínica não-invasiva para avaliação da função diastólica ventricular esquerda. O ecocardiograma não apenas fornece informações anatômicas e funcionais, como também é um método diagnóstico seguro, relativamente barato e amplamente disponível. Os índices obtidos pelo Doppler ecocardiograma têm sido usados não somente para propósitos diagnósticos, mas também para estabelecer prognóstico e avaliar o efeito de intervenções terapêuticas (14).

Os métodos de estudo da função diastólica ventricular esquerda mais comumente utilizados pela ecocardiografia compreendem a análise dos fluxos transmitral e de veias pulmonares através do Doppler pulsado. Essas técnicas não avaliam o evento primário do relaxamento ventricular esquerdo, mas medem o impacto das alterações nas propriedades diastólicas do VE pela avaliação das velocidades dos fluxos diastólicos, que resultam de mudanças de gradientes de pressão em nível do orifício mitral e de velocidades de fluxos sistólico e diastólico em veias pulmonares. O valor diagnóstico desses índices derivados do Doppler pode ser de certo modo limitado pela forte influência das condições de carga ventricular (3).

### Doppler pulsado mitral (DPM)

Constitui-se na técnica mais difundida empregada para análise do enchimento ventricular esquerdo, possibilitando o estudo da diástole e a obtenção de informações que permitiriam uma padronização, dentro de variáveis aceitáveis, do que é diástole normal e alterada pelo ecocardiograma. Baseando-se no fato de que o maior determinante do enchimento ventricular esquerdo é o gradiente pressórico entre o átrio esquerdo (AE)

e o próprio VE, constatou-se que esse gradiente depende da pressão negativa de sucção criada pelo relaxamento ventricular ativo e da pressão do AE. O diferencial pressórico durante a diástole tardia é dado pelo aumento da pressão atrial gerada por sua contração e pressão ventricular passiva. Alterações nesses fatores modificam o padrão de enchimento ventricular (6).

O DPM é obtido colocando-se a amostra-volume do Doppler pulsado entre as extremidades dos folhetos mitrais. Utilizando-se a apresentação gráfica do Doppler pulsado espectral, obtém-se o reconhecimento de padrões diastólicos, levando em consideração o enchimento ventricular precoce, que determina a formação de uma onda chamada E, juntamente com o enchimento tardio que determina a onda A. Variáveis importantes são: o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), que vai do fechamento da válvula aórtica e início do relaxamento ativo até o enchimento rápido ventricular esquerdo; a velocidade-pico da onda E, definida como a onda do enchimento ventricular precoce; o tempo de desaceleração da onda E (TDE), que corresponde ao tempo de queda da velocidade da onda E; a velocidade-pico da onda A, definida como a onda do enchimento diastólico final do VE, dependente da complacência ventricular esquerda e do volume atrial esquerdo; e, finalmente, a relação E/A, que nos fornece informações adicionais importantes, como os padrões de função diastólica.

Aceita-se, atualmente, que o DPM pode reconhecer o padrão de função diastólica normal, comumente observado em jovens saudáveis, onde o enchimento precoce é dominante, com uma relação  $E/A > 1$  e um TDE e TRIV normais. Por outro lado, a disfunção diastólica pode ser categorizada em quatro estágios ou graus: I (relaxamento anormal), manifestado por um pico menor de velocidade de enchimento precoce – logo, uma relação  $E/A < 1$  e um prolongamento do TDE e do TRIV; II (pseudonormal), com uma relação  $E/A > 1$  e TDE e TRIV próximos de valores normais (a exemplo do encontrado no padrão normal) e alterações que resultam de uma redução da complacência de VE, com aumento da pressão em AE para compensar o déficit de relaxamento e que representa uma progressão da disfunção diastólica; III e IV (padrões restritivos), em que a velocidade de enchimento está aumentada, resultando em uma relação  $E/A > 2$  e um encurtamento do TDE e do TRIV reversível (III) ou fixo (IV), dependendo de resposta à manobra de Valsalva para redução da pré-carga. Em acordo com essas informações, cada incremento no grau de disfunção diastólica carrega um aumento associado na morbidade e mortalidade cardiovasculares e correlaciona-se com o prognóstico clínico (4).

### Doppler pulsado para avaliação de fluxo em veias pulmonares (DVP)

É utilizado para registrar mudanças de velocidade devidas a alterações do enchimento atrial esquerdo. A amostra-volume é colocada a cerca de 1-3 cm de profundidade no interior da veia pulmonar, cujo fluxo for o mais paralelo ao feixe ultra-sônico. Diversamente do enchimento ventricular, o enchimento do AE ocorre tanto em sístole quanto em diástole, de modo que o DVP em adultos saudáveis é composto de uma onda sistólica (onda S) e uma onda diastólica (onda D). O componente sistólico pode ser subdividido em um componente precoce (S1) de relaxamento atrial e um componente tardio (S2), devido a um aumento no fluxo venoso pulmonar após a sístole ventricular direita e aumento na área de AE que segue a descida do anel mitral. A onda D resulta de um gradiente de pressão entre as veias pulmonares e o AE durante o enchimento atrioventricular na fase inicial da diástole do VE e depende dos mesmos fatores que influenciam a velocidade precoce transmitral e seu tempo de desaceleração. Em presença de pressão atrial esquerda normal, o fluxo sistólico é dominante. Ainda existe um pequeno componente reverso seguindo as ondas S e D, que reflete a contração atrial (onda A). Na medida em que ocorre um aumento na pressão de AE, a onda S diminui, e a onda D torna-se mais proeminente. O tempo de desaceleração da onda D encurta através do mesmo mecanismo, envolvendo as alterações de E e TDE do DPM. Com as alterações no relaxamento e complacência do VE, um aumento na pressão diastólica final ventricular esquerda conduz a um enchimento atrioventricular mínimo após a contração atrial, determinando uma onda A reversa de veia pulmonar proeminente e prolongada (duração aumentada) (3).

A obtenção dos fluxos de veias pulmonares pode, em muitos casos, tornar-se difícil pelo ecocardiograma transtorácico. Por outro lado, a análise qualitativa diastólica de relaxamento alterado, pseudonormal ou restritivo pode ser afetada por graus diferentes de compensação da pré-carga quando se utilizam o DPM e o DVP. Em decorrência, novos recursos têm sido desenvolvidos e testados com boa confiabilidade. Dentre eles, o Doppler pulsado tecidual (DPT) e o M-modo color Doppler (MCD), com a aparente vantagem de sofrerem pouca ou nenhuma influência da pré-carga (3,15).

### Doppler pulsado tecidual

É uma modalidade capaz de registrar as velocidades sistólica e diastólica dentro do miocárdio e no anel mitral, mensurando quantitativa e qualitativamente a

função diastólica, sendo, segundo relatos da literatura, pouco influenciada pela pré-carga (14,16). Seu módulo espectral é capaz de prover mais alta resolução temporal e de velocidade (4). A função diastólica segmentar pode ser avaliada colocando-se a amostra-volume dentro do miocárdio, principalmente nos segmentos basais (8). Para a avaliação da função diastólica global, o DPT do anel mitral pode ser obtido do corte apical quatro câmaras (3). O anel mitral é uma estrutura anatômica tridimensional complexa, com um movimento longitudinal base-ápex ao longo do eixo ventricular esquerdo, um movimento rotacional e um movimento circunferencial. É principalmente em relação ao primeiro que os estudos ecocardiográficos com DPT estabelecem ótimas correlações entre os movimentos sistólico e diastólico do anel e os índices de funções sistólica e diastólica do VE obtidos por métodos hemodinâmicos (17). O movimento do anel mitral representa modificações na dimensão do eixo longitudinal do VE, na medida em que o ápice é relativamente fixo durante o ciclo cardíaco (18). O DPT fornece informações que são úteis na compreensão das características do movimento das paredes ventriculares ao longo de seus eixos transversal e longitudinal (19). Na ausência de distorções grosseiras na forma ventricular ou de anormalidades da motilidade segmentar, as alterações na dimensão do eixo longitudinal poderiam refletir modificações do volume do VE. Na avaliação da função diastólica, porém, a velocidade nas alterações, mais que a alteração absoluta no volume ventricular esquerdo, é preferível. O DPT provê a capacidade de registrar baixas velocidades das paredes com mais alta resolução de velocidade (18).

As velocidades obtidas do anel mitral pelo DPT podem ser registradas a partir das regiões septal, lateral, inferior, posterior e anterior. Segundo Cardim et al. (17), a região septal do anel foi aquela que revelou maior correlação e concordância entre Doppler pulsado mitral e tecidual. Já outros autores advogam a mensuração das velocidades miocárdicas na região lateral do anel, com o argumento de que essa medida é mais independente e reprodutível que as aferidas na região septal (4). Sohn et al. (18) defendem a medida das velocidades septais, reivindicando que essa região do anel, ao contrário das demais, move-se numa direção mais paralela ao feixe ultra-sônico e é menos afetada pelo movimento translacional do coração. Assim sendo, são necessárias poucas correções de velocidade e ângulo.

A mobilidade do anel mitral mostra dois movimentos distintos em direção ao AE durante a diástole. O primeiro é o movimento diastólico precoce (E'), que se inicia juntamente com o fluxo mitral, mas cujo pico de velocidade precede o pico do fluxo transmitral e finda antes do término do mesmo. O fluxo mitral, após o final

do alongamento do VE no sentido de seu eixo longitudinal, levaria a um aumento do volume ventricular esquerdo em seu eixo transversal, o que corresponderia a uma complacência maior da câmara do VE em sua dimensão transversal. Pode-se, portanto, considerar que uma anormalidade do relaxamento refletida através do eixo longitudinal poderia potencialmente ser evidenciada antes da manifestação clínica de anormalidade global do relaxamento ventricular esquerdo.

O segundo é o movimento diastólico tardio ( $A'$ ), que corresponderia à fase tardia do fluxo mitral. Em pacientes normais, a velocidade  $E'$  é maior que a velocidade-pico  $A'$ , mimetizando o padrão de fluxo mitral normal. No entanto, a reversão da razão  $E/A$  do influxo mitral ocorreu em indivíduos na década dos 60 anos, enquanto a reversão da razão  $E'/A'$  ocorreu entre aqueles na década dos 40 anos, fornecendo suporte à suposição de que o relaxamento anormal na dimensão do eixo longitudinal do VE poderia ser detectado mais precocemente (18).

Acredita-se que a onda  $E'$  esteja relacionada ao processo miocárdico de relaxamento, e alguns trabalhos têm sugerido que  $E'$ , registrado pelo DPT na base cardíaca a partir de cortes apicais, seja menos dependente da pré-carga do que as velocidades transmitrais (20-22). Sohn et al. (18) mostraram que, em pacientes com relaxamento anormal, a administração de 500 a 700 ml de solução fisiológica para aumento da pré-carga levou a um padrão de fluxo transmitral pseudonormalizado, enquanto  $E'$  e  $E'/A'$  permaneceram inalterados. De modo similar, a administração de nitroglicerina para redução da pré-carga em pacientes com fluxo transmitral basal normal levou a um decréscimo na razão  $E/A$  do DPM, sem quaisquer alterações em  $E'$  e  $E'/A'$  do DPT. Finalmente, o exame invasivo simultâneo à avaliação não-invasiva pelo ecocardiograma com Doppler em 38 pacientes mostrou que a  $Tau$  relacionou-se melhor linearmente com  $E'$  e  $E'/A'$  do que as variáveis de velocidade transmitral. Um valor de  $E' < 8,5$  cm/s com uma razão  $E'/A' < 1$  identificou um padrão pseudonormalizado com 88% de sensibilidade e 65% de especificidade. Adicionalmente, Wang et al. (23) relataram em publicação recente que as velocidades medidas no anel mitral pelo DPT na fase inicial da diástole aumentam o valor preditivo para mortalidade cardíaca, quando comparadas às informações clínicas e medidas ecocardiográficas padrão.

Vários relatos, também recentes, têm questionado a independência da pré-carga do  $E'$  aferido pelo DPT. Embora  $E'$  tenha sido influenciado por alterações na pré-carga em modelos animais e indivíduos jovens com relaxamento normal, o que se encontrou foi um efeito pequeno da pré-carga sobre  $E'$  na presença de relaxamento anormal do VE (3,4).

## M-modo color Doppler

Permite a visualização espacial e temporal da propagação do fluxo no interior da cavidade ventricular esquerda, do anel mitral até o ápex. A extensão de propagação do fluxo pode ser analisada durante as fases de enchimento precoce e tardio. Uma primeira onda propaga-se do AE ao ápice do VE, refletindo o relaxamento diastólico precoce; uma segunda onda corresponde à contração atrial esquerda (3). A velocidade de propagação do fluxo diastólico precoce ( $V_p$ ) do MCD correlaciona-se com gradientes pressóricos intraventriculares e é referida como um índice da *performance* ventricular esquerda que independe da pré-carga (15).

## INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC) E FUNÇÃO VENTRICULAR DIÁSTÓLICA

A IRC é acompanhada por uma elevada prevalência de alterações morfológicas e funcionais cardíacas, as quais podem facilmente ser detectadas pela ecocardiografia. Essas anormalidades são responsáveis pela alta incidência de IC e mortalidade por causas cardiovasculares nos pacientes afetados. Muitos autores atribuem tais alterações à hipertensão ou doença arterial coronariana, ambas freqüentemente encontradas em urêmicos em programa de hemodiálise (HD). Estudos cruzados indicam que a hipertrofia ventricular esquerda é não apenas a alteração mais freqüente em pacientes renais crônicos, mas também um fator de risco independente para sobrevivência. Embora a função sistólica do ventrículo hipertrofico esteja preservada, o enchimento diastólico comumente está alterado. O enchimento ventricular anormal em pacientes com IRC resulta de complacência diminuída de VE, causada por fibrose e retardo no relaxamento. A diminuição do relaxamento miocárdico é atribuída à recaptação lenta de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. A fibrose miocárdica é atribuída a fatores como angiotensina II e elevação de hormônio da paratireóide, endotelina, aldosterona e níveis plasmáticos de catecolaminas (24-26). A hipotensão intradiálítica é uma importante complicação da HD e ocorre com uma incidência de 25%, variando de 15 a 50%, e aumenta com a idade. A hipotensão origina-se de grande retirada de líquido da circulação central hemodinamicamente ativa durante um curto período de tempo, impedindo que os mecanismos compensatórios normais, como reposição plasmática e redução de capacidade venosa, possam atuar. A manutenção adequada do enchimento cardíaco quando cai acentuadamente a pressão venosa depende muito da função diastólica do



VE. A maioria dos pacientes com IRC tem disfunção diastólica, a qual é altamente sensível à redução do enchimento cardíaco, com impacto significativo para a manutenção do débito cardíaco (25-27). Vale salientar que esses pacientes com IRC, disfunção diastólica e alto risco de instabilidade hemodinâmica durante a HD podem ser identificados prospectivamente pelo ecocardiograma por Doppler convencional (27).

### RACIONALIZAÇÃO PARA O ESTUDO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA POR DOPPLER EM PACIENTES EM HD

A função diastólica ventricular esquerda, de acordo com inúmeros relatos publicados na literatura, é influenciada pela carga volêmica total e pela pré-carga. É importante, sob o ponto de vista terapêutico e prognóstico, a avaliação do grau de disfunção diastólica nesses pacientes, e, atualmente, o ecocardiograma por Doppler tem sido o instrumento de rotina para esse fim.

Temos proposto estimar a disfunção diastólica em pacientes com IRC em programa regular de HD, antes e após o processo dialítico, a fim de que informações em diferentes situações de carga volêmica possam ser obtidas. Para tal propósito, temos usado o DPM e o DPT, metodologias comumente referidas em trabalhos similares realizados nos últimos anos.

Por outro lado, temos procurado estimar os efeitos sobre a função diastólica e sua avaliação por DPM e DPT de alterações na pré-carga, através da utilização simultânea de manobra para aumento da mesma, por elevação dos membros inferiores, fator que não tem sido contemplado nos estudos descritos. Utilizando tal procedimento, procuramos estimar a validade do ecocardiograma por DPT, considerado pouco dependente das condições de carga, para detectar diferentes graus de disfunção diastólica, como relaxamento anormal *versus* pseudonormal, e revelar, assim, com maior acurácia, os diferentes estágios de disfunção diastólica.

Adicionalmente, no desenvolvimento de nossas investigações, temos levado em consideração a faixa etária dos pacientes, dados os reconhecidos efeitos fisiológicos do envelhecimento sobre a função diastólica. Esse fator não tem citação em trabalhos até aqui realizados. Nossos pacientes são divididos em dois grupos,  $\leq 45$  anos e  $> 45$  anos, tendo sido escolhido esse ponto de corte com base em relato de Sohn et al. (18) de que a inversão da razão  $E'/A'$  ocorreu em pacientes entre os 40 e 49 anos.

Levando ainda em consideração registros de trabalhos anteriores (17,18), optamos pela região septal do anel mitral para a obtenção das medidas do DPT, dita

como a região que revelou maior correlação e concordância entre DPM e DPT, além de ser aquela que, ao contrário das demais, move-se numa direção mais paralela ao feixe ultra-sônico e é menos afetada pelo movimento translacional do coração, sendo necessárias poucas correções de velocidade e ângulo.

Foi já demonstrado que alterações levando a aumento ou redução da pré-carga determinaram modificações nas velocidades do DPM, mas não no DPT, melhorando a capacidade deste último em diferenciar padrão de enchimento normal de pseudonormal (18). Tamano et al. (28) observaram as velocidades-pico do movimento inicial do anel mitral,  $E'$ , avaliadas pelo DPT em pacientes em HD, e concluíram que  $E'$  é pouco afetada pela HD, comparada com  $E$ , assim como o efeito da HD sobre  $E'$  pode ser ignorado se a quantidade removida de fluido for pequena.

Muitos estudos recentes, para avaliar os efeitos da pré-carga sobre o DPT na avaliação da função diastólica de VE, têm analisado pacientes com IRC em HD, registrando as velocidades do anel mitral pelo DPT imediatamente antes e após uma sessão dialítica completa. Pacientes com IRC freqüentemente apresentam disfunção diastólica, e o grau de disfunção pode ser influenciado pela carga volêmica total (9,29). Hung et al. (30), em seu trabalho com pacientes em HD, concluíram que as alterações de carga geradas pela HD influenciaram significativamente a função diastólica ventricular esquerda e a hemodinâmica, ao mesmo tempo em que as medidas Doppler ecocardiográficas proporcionaram um meio para estimar os efeitos do enchimento do VE e da hemodinâmica durante a HD. Oguzhan et al. (31) referiram que as velocidades miocárdicas e diastólicas do anel mitral são afetadas pela redução da pré-carga, e tal achado deve ser considerado quando a função diastólica é avaliada pelo DPT. Os resultados desses estudos são também consistentes com a capacidade da hipervolemia pré-dialise em mascarar as anormalidades do enchimento diastólico precoce do VE, resultando em pseudonormalização do fluxo transmitral (26).

Nossas avaliações têm demonstrado que o DPT, previamente considerado como relativamente independente da pré-carga, apresenta características de dependência similares às do DPM. O DPT é encontrado como método pouco ou não-dependente da pré-carga apenas em algumas condições fisiológicas. Desde que o DPM é pré-carga dependente, assim como o DPT, embora menos, é importante especificar o estado volêmico e o momento de realização das medidas Doppler ecocardiográficas em relação à sessão dialítica completa, quando pacientes em HD são examinados.

Nosso estudo tem demonstrado que é mais importante avaliar a função diastólica em estado relativamente

normovolêmico, pelo menos 1 hora após a sessão de HD, fato que está em concordância com trabalhos prévios (25,26,29).

As medidas de DPM e DPT em nossos pacientes em HD foram obtidas 1 hora antes e 1 hora após uma sessão de HD sem intercorrências, sendo o peso seco considerado ótimo quando os pacientes permanecem sem sintomas de dispnéia, ortopnéia ou edema durante o período interdialítico. Nesses dois momentos diferentes de carga volêmica, as medidas são obtidas em estado basal e com manobra adicional à beira do leito por elevação dos membros inferiores para aumento da pré-carga. Essa condição, não estudada previamente, objetiva estimar o papel de uma variável hemodinâmica como a pré-carga sobre a avaliação da função diastólica por DPM e DPT em pacientes em HD. A faixa etária dos pacientes foi levada em consideração, como anteriormente salientado, desde que é sabido que a função diastólica deteriora-se gradativamente com o avanço da idade.

Nossas avaliações têm confirmado que a razão E'/A' do DPT obtida no segmento septal basal do anel mitral permaneceu inalterada, em qualquer idade, nos pacientes em HD, quando estes se encontravam depletados. Após uma sessão dialítica regular, a razão E'/A' foi observada como independente das alterações da pré-carga, nas condições avaliadas. Modificações na razão E/A do DPM, com manobra de elevação dos membros inferiores em todos os indivíduos > 45 anos, a despeito do nível de congestão, confirma a pseudonormalização do fluxo transmitral. Como consequência e sugestão, pode-se assumir que a variação da razão E'/A', medida pelo DPT em pacientes sob condição volêmica normal ou quase normal, associada a manobra de elevação dos membros inferiores para aumento da pré-carga, pode detectar melhor graus diferentes de função diastólica.

### Limitações do estudo

Medidas de velocidades do anel mitral pelo DPT, quando obtidas considerando o septo basal posterior, podem ser afetadas quando existirem anormalidades da função ventricular direita (32). Por outro lado, uma janela ecocardiográfica desfavorável deve ser considerada, uma vez que isso pode afetar a avaliação por Doppler.

### Estudos futuros

Pacientes com IRC em programa regular de HD são submetidos a consideráveis perdas líquidas durante o processo, de modo que a hipotensão intradialítica, uma complicação importante da HD, pode ocorrer porque tais indivíduos apresentam disfunção diastólica avançada com pior prognóstico clínico (25). As velocidades do anel mitral

medidas pelo DPT no início da diástole incrementam poder preditivo para mortalidade cardíaca, comparadas a dados clínicos e medidas ecocardiográficas padrão (23). Como consequência, investigações que desenvolvam marcadores mais acurados para detectar diferentes graus de disfunção diastólica podem vir a ser muito úteis no manejo clínico desses pacientes, bem como na redução de eventos adversos e melhor prognóstico.

Ficam aqui sugestões de novas pesquisas envolvendo, por exemplo, o MCD, até aqui salientado como método amplamente pré-carga independente (15), associação de vários métodos, como DVP adicionalmente, obtendo e testando um número maior de índices, e comparando sua validade individual ou conjunta, sob condições diversas, como as testadas nos pacientes em HD, sempre buscando uma maior acurácia diagnóstica.

## CONCLUSÃO

De acordo com estudos prévios, as medidas das velocidades do anel mitral pelo DPT são pré-carga dependentes, embora menos que as velocidades obtidas pelo DPM. Elas são, no entanto, comprovadamente afetadas pela carga volêmica total. Nossa experiência tem demonstrado que, quando associado a uma simples manobra para aumento da pré-carga, por elevação dos membros inferiores, o DPT mostra ser um método efetivo para detectar e identificar graus de disfunção diastólica mais acuradamente, desde que a avaliação seja realizada em pacientes com carga volêmica normal ou quase normal. Especificar o momento da aferição parece fundamental. Por outro lado, mesmo diante da possível redução da complacência pela idade, a razão E'/A', quando associada a manobra para variação da pré-carga, foi capaz de identificar graus diferentes de disfunção diastólica. Acrescente-se ainda que as medidas do DPT obtidas no segmento basal do septo mostram-se discriminadoras da função diastólica.

## REFERÊNCIAS

1. Rusconi C. Prevalence. In: Rusconi C, Hess OM, Poggesti C, eds. Left ventricular diastolic function, dysfunction and failure: a comprehensive textbook. Roma: CESI; 2004. Pp. 447-67.
2. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 1995;26:1376-98.

3. Naqvi TZ. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(2):81-99.
4. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290-7.
5. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, et al. Diastolic dysfunction. Can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1543-9.
6. Vitarelli A, Gheorghiade M. Diastolic heart failure: standard Doppler approach and beyond. *Am J Cardiol* 1998;81(12A):115g-21g.
7. Kessler KM. Heart failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis and therapy [editorial]. *Arch Intern Med* 1988;148:2109-11.
8. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79:921-8.
9. Rusconi C. Diagnosis. In: Rusconi C, Hess OM, Poggesi C, eds. *Left ventricular diastolic function, dysfunction and failure: a comprehensive textbook*. Roma: CESI; 2004. Pp. 446-596.
10. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Cardiol* 1997;30:8-18.
11. Cohen GI, Facc JFP, Thomas JD, et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753-60.
12. Brutsaert DL, Facc SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-25.
13. Vigoritto F, Eberli F, Hess OM. Invasive evaluation of left ventricular diastolic function. In: Rusconi C, Hess OM, Poggesi C, eds. *Left ventricular diastolic function, dysfunction and failure: a comprehensive textbook*. Roma: CESI; 2004. Pp. 509-17.
14. Garcia MI, Facc JDT, Facc ALK. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
15. De Boeck BW, Oh JK, Vandervoort PM, et al. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early ventricular performance. *Eur J Heart Fail* 2005;7(1):19-28.
16. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
17. Cardim N, Morais H, Fonseca C, et al. Doppler tecidual nos vários locais do anel mitral: todos diferentes ou iguais? *Rev Port Cardiol* 2000;19(3):303-11.
18. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
19. Oki T, Tabata T, Mishiroy Y, et al. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:308-13.
20. Isaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic function. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:432-42.
21. Yalçın AK, Muderrisolu H, Korkmaz ME, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002;87:336-9.
22. Danzmann LC. Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo em hipertensos sob variação de condições hemodinâmica provocadas: estudo comparativo entre o Doppler transmitral e tecidual [dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.
23. Wang M, Yip GWK, Wang YM, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:820-6.
24. Facchin L, Vescovo G, Levedianos G, et al. Left ventricular morphology and diastolic function in uraemia: echocardiographic evidence of a specific cardiomyopathy. *Br Heart J* 1995;74:175-9.
25. Hung KC, Huang HL, Chu CM, et al. Evaluating preload dependence of a novel Doppler application of left ventricular diastolic function during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1040-6.
26. Ie EHY, Vletter WB, Cate FJT. Preload dependence of new Doppler techniques limits their utility for left ventricular diastolic function assessment in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;14:2858-62.
27. Stoddard MF. Echocardiography in the evaluation of cardiac disease due to endocrinopathies, renal disease, obesity and nutritional deficiencies. In: Otto CM, ed. *The practice of clinical echocardiography*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. Pp. 779-96.

28. Tamano K, Kobayashi T, Takahashi M, et al. Effect of hemodialysis on peak velocity of early diastolic mitral annulus motion. *J Cardiol* 2004;44:147-52.
29. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT, et al. Effect of volume reduction on mitral annulus diastolic velocities in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 2000;85:665-8.
30. Hung KC, Huang HL, Chu CM, et al. Effect of altered volume loading on left ventricular hemodynamics and diastolic filling during hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26:141-7.
31. Oguzhan A, Arinc H, Abaci A, et al. Preload dependence of Doppler tissue imaging derived indexes of left ventricular diastolic function. *Echocardiography* 2005;22:320-5.
32. Shimizu Y, Massaki U, Shimizu H, et al. Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole noninvasive indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1418-25.

UMA REFLEXÃO SOBRE A BUSCA DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA  
NA DISFUNÇÃO VENTRICULAR E O PAPEL DO ECOESTRESSE  
FARMACOLÓGICO

PONDERING THE SEARCH FOR MYOCARDIAL VIABILITY IN VENTRICULAR  
DYSFUNCTION AND THE ROLE OF PHARMACOLOGICAL STRESS  
ECHOCARDIOGRAPHY

Marco Antonio Rodrigues Torres

**RESUMO**

A função sistólica ventricular esquerda global é um dos mais importantes aspectos que determinam os desfechos dos pacientes com infarto do miocárdio. Aqueles com má função sistólica ventricular têm o maior potencial de se beneficiarem com a revascularização, desde que tenham miocárdio viável. O presente artigo foi escrito para rever as técnicas de imagens disponíveis e capazes de prover o cardiologista, no que se refere aos pacientes com infarto do miocárdio suspetado ou confirmado, de um diagnóstico acurado do miocárdio viável residual. O principal objetivo desta publicação é chamar a atenção para o papel da ecocardiografia de estresse com os diferentes agentes farmacológicos empregados na arena clínica da isquemia miocárdica, com o fim de se demonstrar a presença do miocárdio viável.

**Unitermos:** Ecoestresse, viabilidade miocárdica, prognóstico.

**ABSTRACT**

Global left ventricular systolic function is a major determinant of outcome in patients with myocardial infarction. Patients with poor ventricular systolic function have the greatest potential to benefit from revascularization, provided they have viable myocardium. The present article was written to review the current imaging techniques that are able to help the clinician accurately diagnosis the residual viable myocardium, with regard to patients with suspected or confirmed myocardial infarction. The mean aim of this paper was to highlight the usefulness of stress echocardiography with the different available agents in the clinical arena of myocardial ischemia to demonstrate the presence of viable myocardium.

**Key words:** Stress echocardiography, myocardial viability, prognosis.

---

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.  
Correspondência: Marco Antonio Rodrigues Torres, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8289. Fax: (51) 3222-3115. E-mail: mtorres@cardiol.br

---

O diagnóstico da disfunção ventricular esquerda visa a determinar a presença e a extensão do comprometimento da câmara, que pode ocorrer precoce ou tardiamente, levando a graus variáveis de insuficiência cardíaca sistólica, diastólica ou de ambas as modalidades. Não é sequer necessário que a insuficiência cardíaca seja expressa clinicamente para a disfunção

ventricular ser grave, o que pode requerer medidas terapêuticas imediatas.

A identificação do domínio alterado – que levou à disfunção ventricular – é o primeiro passo: uma intervenção sobre a causa pode interromper a destruição da câmara, resultando em reversão da disfunção ventricular. A disfunção ventricular ocorrerá por com-

prometimento em qualquer dos componentes cardíacos a seguir, com seus respectivos domínios, apresentados na figura 1.

A disfunção ventricular esquerda causada pelas cardiopatias no domínio hemodinâmico tem como sua etiologia principal as doenças orovalvulares e os *shunts*, que só induzem disfunção ventricular tardiamente, ou quando se instalam de forma aguda. As disfunções no domínio eletrofisiológico são menos prevalentes, podendo mais comumente desencadear ou agravar uma disfunção ventricular limítrofe. A disfunção ventricular no domínio dos mecanismos compensatórios pode inclusive mascarar o quadro primariamente responsável pela insuficiência cardíaca, sendo aí catalogado um conjunto de males que costumam exigir do examinador uma especial atenção, para aliar informações da fisiopatologia dessas doenças à semiótica e aos métodos complementares; conseqüentemente, é o mais sutil dos domínios da disfunção ventricular com os quais nos deparamos na prática. As três modalidades de disfunção ventricular encontram na parceria de uma boa semiótica cardiológica e do eletrocardiograma, aliados ao estudo ecodopplercardiográfico, o seu algoritmo diagnóstico.

A disfunção ventricular no domínio do músculo cardíaco inclui um vasto grupo de doenças que concorrem para o mau funcionamento do tecido muscular cardíaco, no seu desempenho sistólico e/ou diastólico, devido a distúrbios primariamente de aporte da energia ao cardiomiócito, metabólicos, de ocupação do seu espaço por elementos anormais e estranhos, que se alojam no interstício do tecido cardíaco, ou de ocupação por fibras que não deveriam aí estar. Há, nesse contexto, razões de ordem local e de ordem sistêmica.

De todos esses mecanismos que desafiam o bom equilíbrio – condição *sine qua non* para um bom funcionamento – no domínio do músculo cardíaco, é sem dúvida o déficit energético do cardiomiócito a causa

mais freqüente da disfunção ventricular esquerda. Entre as causas mais prevalentes da disfunção ventricular no domínio do músculo cardíaco, destaca-se a isquemia miocárdica secundária às obstruções das artérias coronárias.

Dentre os métodos diagnósticos dessa modalidade de isquemia como causa da disfunção ventricular, dispomos dos métodos diretos cruentos (aqueles chamados no jargão médico de invasivos, os métodos de imagem de visão direta feitos obrigatoriamente em ambiente asséptico e hospitalar) – como a angiografia das artérias coronárias e a ventriculografia contrastada – e dos métodos de imagem, não-invasivos, que são também diretos.

A cineangiocoronarioventriculografia foi responsável pelo avanço da cardiologia moderna, que passou de sua fase contemplativa para a atual fase – interativa. Logo se constatou, entretanto, que a angiografia coronária é incapaz de avaliar a microcirculação, só tendo a habilidade de detectar as lesões obstrutivas mais proximais e geralmente subepicárdicas. Surgiu a necessidade de desenvolvimento de métodos capazes de avaliar o aporte da energia no elo mais frágil (e também mais fundamental dessa corrente) – o verdadeiro usuário ou cliente, a razão de ser de todo o aporte energético: o cardiomiócito.

Apesar do desenvolvimento dos métodos indiretos, a caracterização da disfunção ventricular isquêmica e a identificação do miocárdio em risco ainda não puderam ser feitas nessa fase que hoje tem algum valor histórico. Esses métodos indiretos – que falharam por serem pouco sensíveis e também inespecíficos – são de dois tipos principais: o eletrocardiograma (em repouso e com esforço físico e monitorização pela técnica de holter) mapeava a área necrótica e a isquêmica pela análise indireta que ocorre na necrose e na isquemia miocárdica (1); ou visava quantificar, através de dosa-

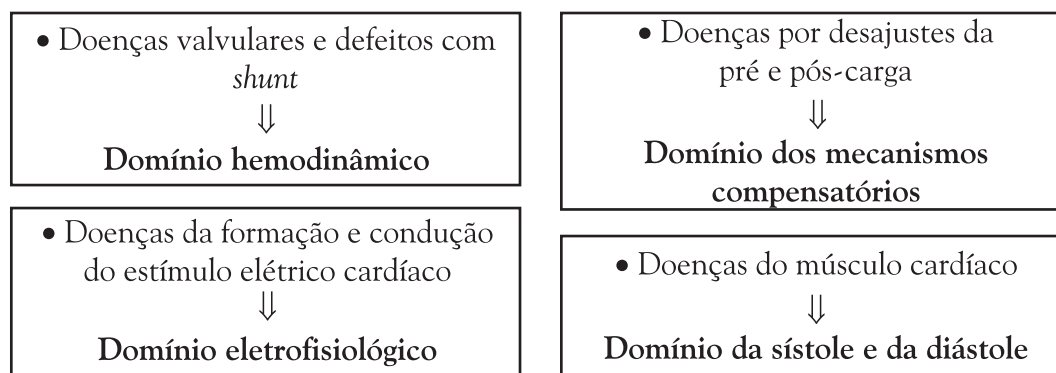


Figura 1. Tipos de disfunção ventricular quanto ao comprometimento dos diferentes domínios dos componentes cardíacos.

gens enzimáticas ou de marcadores séricos de necrose, o tamanho da área necrótica – como no caso dos estudos utilizando as dosagens seriadas da CK-MB e das troponinas no período periinfarto (2). Ambos esses métodos indiretos falharam por serem incapazes de distinguir acuradamente as áreas isquêmicas das necróticas e as áreas isquêmicas das normais. Posteriormente, desenvolveram-se os métodos de imagens.

Entre os métodos diretos de imagem para o diagnóstico da isquemia miocárdica na presença da disfunção ventricular, salienta-se a cintilografia miocárdica com radioisótopos e a ecocardiografia em repouso e sob estresse farmacológico. Com o passar do tempo, sobressaíram-se com esses métodos as limitações da ventriculografia contrastada na avaliação ventricular segmentar.

Também se mostrou muito limitado o método direto e invasivo da angiografia com ventriculografia contrastada, por não permitir uma avaliação adequada de todos os segmentos do ventrículo (até porque, por limitações na quantidade de contraste infundido, é geralmente utilizada apenas a incidência oblíqua anterior direita). Além desse aspecto, há interferências com os agentes de contraste que se utilizam habitualmente – que, sabidamente, têm efeitos depressores da contração segmentar não poder ser repetida tantas vezes quanto necessária para se avaliar a resposta a uma terapêutica (limitação da quantidade de agente de contraste a ser utilizada e da pressão com a qual deve ser infundida na cavidade ventricular) e, principalmente, por não ser adequada para analisar a variação do espessamento sistólico parietal, que é seguramente o parâmetro mais sensível para se diagnosticar a dissinergia segmentar. Além de todas as limitações, a ventriculografia contrastada tem uma baixa resolução temporal – pois apenas alguns batimentos são acompanhados e gravados para posterior releitura – e pode induzir uma insuficiência renal aguda ou agravar uma insuficiência renal crônica subclínica pré-existente.

Por oferecerem o melhor custo-benefício, os métodos de imagem – muitas vezes denominados de não-invasivos, porque não implicam realização de quaisquer procedimentos cirúrgicos –, que nos permitem investigar se há isquemia no nível celular em repouso e durante exercício ou infusão de fármacos, tiveram considerável desenvolvimento nas 3 últimas décadas.

### O PADRÃO-OURO DIAGNÓSTICO

Os métodos de imagem foram desde cedo comparados na sua acurácia diagnóstica com a angiografia contrastada, considerado o padrão-ouro, isto é, o padrão de referência. Assim, quando se desejava saber se

um teste de imagens apresentava uma boa acurácia no diagnóstico de isquemia, buscava-se evidenciar – com a comprovação da presença ou ausência de lesões obstrutivas > 50% no leito coronário – se a isquemia miocárdica estava realmente presente ou não. Mas será esse padrão-ouro diagnóstico – contra os quais os métodos de imagem foram sempre comparados – constituído realmente de ouro puro? Uma releitura das publicações nos mostra que o ouro desse padrão de referência não seria assim tão puro, e a técnica não poderia ser utilizada – como de fato foi utilizada por tanto tempo – como padrão de referência para o diagnóstico de isquemia miocárdica.

Quando os métodos de imagem são confrontados com a presença da doença, conforme diagnóstico documentado pela coronariografia, a identificação anatômica das placas ateroscleróticas nas artérias subepicárdicas é dotada de considerável variabilidade intra e interobservador e de critérios de gravidade arbitrários (como em um exemplo de 50% de lesão em um grande vaso, usada como critério para separação dos pacientes em “sãos” e “cardiopatas isquêmicos”, embora estejam distribuídos, na realidade, segundo um espectro contínuo de gravidade da doença).

Uma outra causa comum de confusão que pode induzir ao erro é a classificação de pacientes portadores de lesão estenótica em apenas um vaso em “menos graves” que outros com lesões mais disseminadas – isto é, em mais de um ramo principal coronário. Na verdade, deve-se valorizar também o território sob influência do ramo arterial coronário estenótico e o tipo de placa obstrutiva quanto à sua morfologia. Logo, a coronariografia, para diagnosticar a isquemia miocárdica, não pode ser considerada um padrão-ouro ou um padrão referencial absoluto.

Julgamos, portanto, que a isquemia miocárdica que causa a disfunção ventricular não pode ser avaliada apenas com o diagnóstico anatômico da presença ou ausência de lesões obstrutivas e associada à presença ou ausência de dissinergia regional, com ou sem alterações da função sistólica ventricular global. O verdadeiro parâmetro para testar a presença da isquemia atribuída às lesões obstrutivas na disfunção ventricular deve ser a recuperação funcional da contração ventricular, após ser instituída uma adequada revascularização.

### EMBASAMENTO TEÓRICO DO ESTUDO DA VIABILIDADE

O fenômeno da viabilidade se apóia sobre fundamentos muito bem estudados e que não são tão recen-

tes. Tais fundamentos foram classificados por Picano (3) como suas bases bioquímicas, fisiopatológicas e clínicas.

**As bases metabólicas.** Picano (3) aponta que “no coração normal, em condições de repouso, o cálcio intracelular permanece seqüestrado principalmente no retículo sarcoplasmático, onde ele não pode ser usado para a contração miocárdica (mediado pelo sistema actina-miosina). A excitação e despolarização da membrana celular são seguidas por um rápido decréscimo (de acordo com o gradiente de concentração) do influxo do cálcio extracelular, ativando a liberação do cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático; isso ativa a contração após a interação da troponina com o cálcio, que expõe o local de acoplamento entre a actina e a miosina. Para ocorrer o relaxamento, o cálcio intracelular deve ser seqüestrado contracorrente, isto é, com gasto energético – contra um gradiente de concentração –, para o retículo sarcoplasmático. Nessa fase, o defluxo de cálcio através da membrana celular também ocorre”.

Shelbert (4) salienta que, em repouso, 60% dos fosfatos de alta energia produzidos pelo metabolismo miocárdico são usados para o desenvolvimento da força contrátil, 15%, para relaxamento, 3 a 5%, para a atividade elétrica, e os restantes 20%, para manutenção e reparo. A prioridade da célula é de auto-reparar-se. Na isquemia, por isso, a célula minimaliza o gasto energético com o trabalho cardíaco, utilizando todo o remanescente para manutenção da sua integridade.

Picano (3) ressalta que quando ocorre isquemia, o processo de contração e relaxamento tem suas velocidades diminuídas por dois eventos bioquímicos intracelulares: a redução dos fosfatos de alta energia (devido ao bloqueio do metabolismo aeróbio mitocondrial – que requer  $O_2$ ) e a concentração aumentada dos íons  $H^+$  (devido à ativação da glicólise anaeróbia). Os íons  $H^+$  competem com os íons cálcio pelos locais de ativação da troponina – dessa maneira, reduzindo a interação da actina-miosina –, enquanto que a redução dos fosfatos intracelulares de alta energia reduz a taxa de recaptção ativa energia-dependente do cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático – determinando também um comprometimento do relaxamento.

**As bases fisiopatológicas.** A função miocárdica do coração normal não é uniforme, mas bastante heterogênea, em diferentes níveis (base-ápice) e, dentro do mesmo segmento, em diferentes camadas (subendocárdio-subepicárdio) das paredes ventriculares (5). Vários estudos demonstraram que o espessamento intramiocárdico normalmente ocorre na metade mais interna da parede, na ordem de 67% do espessamento,

sendo modesta a contribuição do subepicárdio para o espessamento global (6).

Um gradiente “funcional”, embora menos significativo, também existe nos vários níveis do ventrículo esquerdo. Embora estudo pioneiro tenha concluído que é maior a contração nos segmentos ventriculares basais, outro concluiu que um espessamento sistólico maior nos segmentos apicais em relação aos basais é observado, não havendo variações significativas na função entre segmentos localizados nos mesmos níveis (7).

**A relação entre o fluxo e a função no miocárdio normal.** Essa heterogeneidade da função é espelhada pela perfusão – já que a contração é um dos maiores determinantes do consumo de  $O_2$  pelo miocárdio –, pois o miocárdio normal apresenta um quase perfeito acoplamento batimento a batimento entre o consumo de  $O_2$  miocárdico e o fluxo sangüíneo coronário (8). Por isso, o fluxo sangüíneo coronário é maior no subendocárdio do que no subepicárdio, bem como também é maior no ápice do que na base; por outro lado, não se observa nenhuma variação inter-regional significativa.

Não somente no espaço, mas também no tempo, com variações mínimas, contínuas, na contração e perfusão, fluxo e função tendem a mostrar uma variabilidade fisiológica no miocárdio normalmente perfundido. A relação entre fluxo sangüíneo regional e função mantém-se atrelada não somente nos estados fisiológicos, quando, por definição, existe um acoplamento perfeito entre suprimento de  $O_2$  e demanda, mas até em certas condições patológicas determinantes de um desajuste entre esses dois parâmetros.

**A relação entre o fluxo e a função no miocárdio isquêmico.** Durante a isquemia (ocorrendo em repouso devido a estenoses ateroscleróticas coronárias progressivas ou durante estresse, na presença de uma obstrução crítica), pode ser observada uma estreita associação entre o fluxo sangüíneo transmural médio e o espessamento regional da parede. Acima dos níveis de perfusão normais, o desempenho funcional aumenta. Mas, qualquer que seja o incremento do fluxo – até duas, três, quatro vezes os valores de repouso –, o espessamento não aumentará mais que 50% (9). O tipo de dissinergia observada depende da magnitude da redução do fluxo para as camadas subendocárdicas. Por exemplo, uma redução de 20% já é causadora de uma redução de 15 a 20% no espessamento sistólico parietal. Reduções maiores, na faixa de 80% no fluxo, provocam acinesia no segmento correspondente (10).

**A recuperação da função contrátil com o alívio da isquemia.** A recuperação pós-isquêmica da função miocárdica está relacionada a duas variáveis maiores: a



duração do episódio isquêmico e a eficácia da reperfusão pós-isquêmica. Entre a isquemia completamente reversível e a isquemia que dura mais de 20 minutos, existe uma zona de transição nebulosa, na qual a isquemia pode ser muito curta para causar necrose miocárdica, mas bastante longa para induzir uma disfunção contrátil persistente – representada por porções do miocárdio que são viáveis, mas cujo comportamento pode ser indistinguível do necrótico – com déficit funcional crônico ou transitório (11).

**As bases clínicas.** A disfunção contrátil pós-isquêmica pode durar horas, dias e até semanas após a restauração do fluxo – o assim chamado *stunned myocardium* (12) – ou pode ficar persistente até a restauração do fluxo ocorrer – o assim chamado *hibernating myocardium*.

**O que há por trás do coloquialismo dos vocábulos ingleses?** Artigos traduzidos em língua portuguesa definem o “miocárdio atordoado” como a disfunção pós-isquêmica transitória e espontaneamente reversível que é quase sempre observada em algum grau entre a isquemia completamente reversível e aquela que dura mais de 20 minutos – esta última invariavelmente associada ao fenômeno necrótico. Essa zona de transição nebulosa, em que a isquemia é muito curta para causar necrose, mas suficientemente longa para induzir uma disfunção contrátil persistente, é um estado patológico que pode persistir por horas, dias ou até 4 semanas após uma adequada restauração do fluxo coronário.

No entanto, o termo “miocárdio nocauteado” talvez exprimisse coloquialmente melhor o fenômeno descrito. “Nocauteado” é uma palavra masculina da língua portuguesa relativa ao verbo “nocautear” (do inglês *knock-out*), que aparece, por exemplo, no dicionário Aurélio, definido também como um atributo de advérbio, que significa figuradamente: “Em estado de de-

bilitação, de apatia ou abulia, de quem se acha ou se considera, ou como que se considera, fora de combate”. Embora a tradução literal da palavra inglesa *stunned*, termo este originalmente proposto por Kloner & Braunwald (13), seja “atordoado” – originária do advérbio *stunning* –, o conceito que a tradução literal exprime não reflete possivelmente a realidade fisiológica da situação miocárdica vivida. O adjetivo “atordoado” vem do verbo transitivo direto “atordoar” e significa: “1. Que perdeu os sentidos ou desmaiou por efeito de pancada, queda, estrondo, embriaguez, grande comoção, surpresa, etc.; desfalecido, tonto. 2. Aturdido, estonteado, zonzo”.

O problema do emprego da tradução coloquial para o idioma português é que o indivíduo (ou algo) atordoado não está sempre – tampouco necessariamente – incapacitado para exercer as funções obrigatórias de sua parte. Mais ainda, não estaria totalmente incapacitado, o que não se verifica na situação do *stunned myocardium*, no seu estado pós-isquêmico. Por isso, talvez seria mais adequado adotar a terminologia “nocauteado”. Na tabela 1, estão assinaladas as diferenças entre o miocárdio nocauteado e o hibernado.

### CONCEITO DE MIOCÁRDIO NOCAUTEADO E HIBERNADO

Há várias maneiras de se conceituar essas duas situações do miocárdio isquêmico viável, embora elas não sejam necessária e mutuamente auto-excludentes entre si. Podemos adotar a maneira de Picano, para quem:

“O miocárdio nocauteado difere do miocárdio hibernado, onde a perfusão miocárdica está cronicamente reduzida (por meses ou anos), mas permanece adiante do limiar crítico indispensável para manter o

**Tabela 1.** Diferenças entre o miocárdio nocauteado e o hibernado – modificado de Picano (3)

Características	Nocauteado	Hibernado
Função segmentar basal	deprimida	deprimida
Fluxo coronariano	normal/aumentado	reduzido
Anatomia coronariana	todas	oclusão/lesão severa
Duração	horas ou dias	dias a meses
Recuperação	espontânea	pós-revascularização
Importância clínica	prognóstica	terapêutica
Metabolismo miocárdico	normal/aumentado	reduzido
Bioquímica	bloqueio canais K <sup>+</sup>	ausência de bloqueio K <sup>+</sup>
Reserva contrátil	sim	sim
Modelos clínicos	infarto agudo	“miocardiopatia isquêmica”

tecido viável, embora com desempenho deprimido. Enquanto no miocárdio nocauteado a causa é uma alteração metabólica que leva a um desequilíbrio entre o suprimento de energia e o trabalho produzido, a célula no miocárdio hibernado (14,15) se adapta a um suprimento cronicamente reduzido de energia, e a sua sobrevivência é garantida por causa da função contrátil reduzida ou abolida. A disfunção ventricular persistirá até a restauração do fluxo”.

Também podemos adotar a maneira de Hearse (16), em sua imagem literária, para quem o miocárdio nocauteado pode ser considerado:

“No seu sentido mais simples, a expressão da ‘resaca’ pós-isquêmica, uma fase de mal-funcionamento do órgão e recuperação, que inevitavelmente segue um período de trauma. Se causado por um excesso de álcool, um episódio de influenza ou isquemia transitória, existem poucos estados patológicos em que uma recuperação completa e instantânea é observada tão logo a causa do problema seja removida”.

Já o miocárdio hibernado é o “coração inteligente”, que, na imagem literária de Opie (17), seria:

“No seu sentido mais objetivo, o coração que reduz o débito energético para equilibrar-se com uma redução crítica no fornecimento de energia esperando – no seu estado não-contrátil – o retorno do verão após o inverno, estando pronto a contrair normalmente quando da chegada do quente sangue coronário”.

O miocárdio hibernante é o miocárdio em equilíbrio – um novo equilíbrio –, que, na imagem literária que buscamos de Machado de Assis, seria aquele que fez um inteligente “acordo do interno com o externo”, como na situação da personagem do célebre romance *Dom Casmurro*. Aqui se estabelece uma batalha pela sobrevivência das populações miocárdicas, pois, quando o balanço de oferta-demanda da célula é criticamente ameaçado, a célula gasta o mínimo em trabalho cardíaco e economiza tudo que lhe resta para a manutenção da sua integridade.

Em conclusão, e ainda segundo Picano (3), com relação ao miocárdio hibernante:

“A função deprimida é indistinguível do estado de infarto, mas, diversamente da necrose, a célula pode ‘se fingir de morta’, como o *opossum*, que exibe uma reação simpático-inibitória na presença de uma agressão. Ela parece estar morta, mas ainda se mantém metabolicamente viável.”

É interessante apontar que esse pequeno animal, que é um marsupial, encontra o seu *habitat* natural nas matas do Rio Grande do Sul, sendo aqui conhecido por “cuíca verdadeira” e cientificamente por *Philander opossum*. Esse animal silvestre seria o modelo animal da situação clínica, pois, entre fugir do inimigo agressor e

ter de enfrentá-lo, ele decide fingir-se de morto, permanecendo imóvel até que o perigo tenha se afastado.

## COMO ESTUDAR O FENÔMENO DA VIABILIDADE UTILIZANDO-SE OS ATRIBUTOS BÁSICOS DO MÚSCULO CARDÍACO ISQUÊMICO?

A célula é considerada morta quando alguns aspectos básicos do seu comportamento não mais funcionam. Esses aspectos básicos podem ser tanto o metabolismo intermediário (avaliado através de métodos de imagem com a captação de <sup>18</sup>F-Fluorodesoxiglicose e tomografia de emissão de pósitrons) como a integridade da membrana celular (através da captação de <sup>201</sup>Tálio e gama-câmara) ou a função contrátil, através do estudo da reserva contrátil (avaliada pelo ecoestresse farmacológico). O aspecto básico do comportamento celular que oferece o substrato para o reconhecimento da viabilidade pelo ecoestresse é a função contrátil regional.

## O ECOESTRESSE

Como foi destacado por Feigenbaum, no Primeiro Simpósio de Ecoestresse realizado em Pisa, Itália, “a ecocardiografia não tem muitas dificuldades em distinguir entre um segmento necrótico e um outro vivo, quando, no caso do primeiro, este vem representado por afilamento, e ocasionalmente aumento da ecogenicidade, associado à ausência de espessamento sistólico, particularmente se houver discinesia do mesmo”. Mas pode o ecoestresse distinguir entre o miocárdio necrótico e o viável nos casos de graus intermediários de dissinergias?

Ambas essas condições desafiam o dogma central da ecocardiografia na cardiopatia isquêmica, que é um comprometimento funcional transitório. Essa peculiaridade é o selo d’água – conferido pela autoridade monetária ao papel-moeda para lhe garantir uma inimitabilidade –, conferido pelo Criador ao miocárdio, para opor à situação de isquemia a da necrose.

É interessante, contudo, salientar o comportamento dinâmico da função segmentar após um estímulo inotrópico (tal qual a infusão de dobutamina) ou estímulo adenosinérgico (tal qual a infusão de dipiridamol, em baixas doses), que pode ajudar diferenciando os mecanismos metabólicos heterogêneos subjacentes à dissinergia regional crônica. Ao contrário do miocárdio necrótico, o tecido viável pós-isquêmico retém uma reserva contrátil. O miocárdio viável tipicamente rea-

ge com um transitório aumento na função regional, que prediz a sua recuperação funcional.

### DETERMINANTES DA DISSINERGIA REGIONAL

No infarto antigo, semelhante à isquemia transitória, a extensão transmural da lesão miocárdica é correlacionada ao maior grau da dissinergia regional. Uma necrose restrita a menos do que 29% da espessura miocárdica está associada apenas à leve hipocinesia (15). A discinesia está associada a uma extensão mais transmural da necrose, envolvendo pelo menos 30 a 40% da espessura miocárdica na direção horizontal (endocárdio-epicárdio). Esse dado experimental tem uma correlação clínica: em um infarto sem ondas-Q, as alterações estabelecidas do segmento ST-T, com dor torácica prolongada e elevação de marcadores séricos de necrose, podem ser acompanhadas em 20% dos casos por um ecocardiograma perfeitamente normal (18).

Isquemia, infarto, nocaute e hibernação não são as únicas causas possíveis de dissinergia regional. Uma série de outros fatores – tanto intrínsecos como extrínsecos da região isquêmica – pode mimetizar ou mascarar os sinais de isquemia na parede miocárdica ou, de alguma forma, alterar a linearidade da relação entre o fluxo regional e a função.

As anormalidades do movimento septal podem ser observadas na sobrecarga de volume do ventrículo direito, no bloqueio de ramo esquerdo, no portador de marca-passo endocárdico, na síndrome de Wolf-Parkinson-White e após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Na insuficiência aórtica, o movimento da parede anterior e do septo também pode ser comprometido. Na grande maioria dos casos que leva a um dano anatômico regional da parede, tais como miocardite ou cardiomiopatia, ambos, movimento e espessamento, estão comprometidos: nesse caso, o substrato anatômico é, à semelhança da necrose miocárdica, a perda do miocárdio normal, que é substituído pelo tecido fibroso.

A disfunção regional pode ser modulada por fatores extrínsecos à parede, tais como a pressão arterial sistólica, que, ao afetar a pós-carga, modifica a entidade da disfunção regional sem necessariamente afetar o grau de isquemia. Por exemplo, duas causas potencialmente importantes de uma movimentação normal da parede ventricular, após infarto agudo do miocárdio, são a ruptura do septo ventricular e a insuficiência mitral. Aqui, devido à maior facilidade encontrada pelo ventrículo esquerdo para se esvaziar, existe a tendência de haver um mascaramento da anormalidade contrátil

regional induzida pela isquemia ou pelo infarto. Finalmente, durante isquemia aguda, a extensão das alterações mecânicas excede a extensão das anormalidades metabólicas ou de fluxo.

De fato, existe uma zona fronteira onde o músculo permanece perfundido normalmente, mas mostra espessamento menor, representando a continuidade entre o miocárdio isquêmico e o hipercontrátil. O fenômeno da disfunção adjacente está espacialmente limitado às regiões imediatamente vizinhas da área isquêmica e ocorreria por um mecanismo puramente passivo, pelo qual a região isquêmica age como uma resistência paralela, limitando a função do miocárdio contíguo.

### BASES CLÍNICAS

A disfunção mecânica segmentar ou global, como um marcador de isquemia, ganhou notoriedade na era pré-ecocardiográfica, através da radioventriculografia isotópica. Embora essa técnica para detecção da disfunção mecânica se baseie em um método longe do ideal e tenha caído em desuso, mostrou claramente as vantagens do novo marcador mecânico em face do antigo, eletrocardiográfico. Com o desenvolvimento das técnicas de imagens pelo ultra-som, ficou claro que se poderia explorar o marcador mecânico da isquemia através do transdutor ecocardiográfico. Uma série de estudos estabeleceu uma moldura de conceitos para as posteriores e extensas aplicações da ecocardiografia (3):

- durante a isquemia, as alterações ecocardiográficas regionais geralmente ocorrem mais precocemente do que as alterações eletrocardiográficas, que podem inclusive estar ausentes na presença de dissinergia regional bem caracterizada;
- as alterações do movimento parietal são tão confiáveis quanto os mais sensíveis índices invasivos do desempenho ventricular - tais como a  $dp/dt$  da contração ventricular;
- o exame ecocardiográfico durante estresse farmacológico é perfeitamente possível em todos os pacientes com uma janela acústica aceitável em repouso.

### SINAIS ECOCARDIOGRÁFICOS DE ISQUEMIA E DA VIABILIDADE

A ecocardiografia oferece as informações em casos selecionados, pois – como já nos referimos acima – afilamento e discinesia em condições de repouso estão obviamente associados à necrose, enquanto que – no

espectro oposto da dissinergia regional – uma leve hipocinesia está quase sempre associada a algum grau de miocárdio viável. A ecocardiografia pode também detectar, de um modo razoavelmente confiável, a viabilidade miocárdica, mesmo nos segmentos mais desafiadores, acinéticos ou severamente hipocinéticos, com espessuras parietais normais.

A resposta da função ventricular à isquemia é monótona e independente do estresse indutor. Tal resposta pode ser identificada em separado pelo eco bidimensional e, melhor ainda, pelo modo-M. No entanto, ao contrário da eletrocardiografia, os mesmos sinais ecocardiográficos podem ser vistos na isquemia transitória e no infarto agudo. A diferença está na seqüência de tempo, sendo a isquemia miocárdica, do ponto de vista ecocardiográfico, um infarto do miocárdio reversível.

Entre os sinais da isquemia, detectados com a ecocardiografia bidimensional, podemos distinguir os sinais da parede (a dissinergia regional – sem dúvida o sinal mais importante – e o afilamento diastólico) e os sinais cavitários, que são coadjuvantes.

### A DISSINERGIA REGIONAL

O miocárdio normal exhibe espessamento sistólico e movimento endocárdico em direção ao centro da cavidade. A hipercinesia é um aumento da motilidade e do espessamento normais. Na isquemia miocárdica transitória, a dissinergia regional pode ser de três graus:

- hipocinesia (redução da motilidade e do espessamento sistólico);
- acinesia (ausência de motilidade e de espessamento sistólico);
- discinesia (movimentação paradoxal centrífuga e, possivelmente, afilamento).

O selo d'água da viabilidade miocárdica é a reserva inotrópica: o miocárdio dissinérgico, mas viável, retém uma reserva contrátil, que pode ser evocada por um estímulo apropriado, que, segundo Picano (3), desperta o miocárdio aparentemente morto.

Dez anos antes do relato do miocárdio hibernado por Rahimtoola (14), vários estudos reconheceram a reserva inotrópica como um marcador da disfunção miocárdica reversível após revascularização – durante cateterismo cardíaco. A motilidade parietal segmentar era avaliada pela ventriculografia contrastada, e o estímulo inotrópico era de natureza física (exercício), elétrica (potencialização pós-extra-sistólica) ou farmacológica (adrenalina ou nitratos). Em 1982, utilizamos, no modelo canino, a metodologia eletrofisiológica e a análise computadorizada de

ecocardiogramas bidimensionais para avaliar o miocárdio nocauteado, através do estímulo inotrópico do batimento pós-extra-sistólico, que se mostrou capaz de detectar a reserva funcional de segmentos isquêmicos (19). Muitos anos após, o mesmo mecanismo é empregado para o reconhecimento da viabilidade miocárdica através do ecoestresse farmacológico.

### BASES FISIOPATOLÓGICAS DA RECUPERAÇÃO FUNCIONAL

A recuperação da função pode ocorrer através de um estímulo inotrópico primário (determinando um incremento secundário do fluxo para atender à maior demanda) ou através de um estímulo primário vasodilatador (determinando o incremento secundário da função). O protótipo de um estresse inotrópico para detecção da viabilidade é a dobutamina em baixa dose, mas outros estímulos poderiam ser usados, tais como o isoproterenol ( $\beta_1$ -agonista) e enoximona (um inibidor da fosfodiesterase que aumenta a concentração de adenosina monofosfato (AMP) cíclico independentemente da ativação do  $\beta_1$ -receptor). Com a dobutamina, o estímulo é um efeito mediado por  $\beta_1$ -receptores nas células miocárdicas, que é posteriormente equilibrado por um aumento do fluxo. O protótipo do estresse vasodilatador é o dipiridamol. Mas outros estímulos com mecanismos de ação semelhantes podem ser propostos, tais como a adenosina e os nitratos. Com dipiridamol, o estímulo primário é sobre o receptor  $A_2$ , mediador do efeito da adenosina nas células da musculatura lisa da artéria coronária, levando a um aumento no fluxo.

A possibilidade de recrutar uma reserva inotrópica com um estresse vasodilatador poderia parecer paradoxal na presença do miocárdio hibernante, caracterizada por função e fluxo regional cronicamente deprimidos, pois o conceito tradicional é que uma redução no fluxo sanguíneo coronário que acompanha uma redução na pressão de perfusão abaixo do limite mínimo para a auto-regulação indicaria que a reserva vasodilatadora foi exaurida. Entretanto, vários laboratórios consistentemente têm demonstrado que existe uma significativa reserva de fluxo transmural durante infusão de agentes vasodilatadores nas pressões de perfusão abaixo da faixa de auto-regulação. Assim sendo, a exaustão da reserva auto-reguladora vasodilatadora não significa necessariamente exaustão da reserva vasodilatadora farmacológica. Esses dados experimentais foram confirmados recentemente no homem. Em estudo que conduzimos, o fluxo miocárdico regional foi medido antes e após infusão de dipiridamol com  $NH_3$ -amônia, nos territórios com e sem viabilidade residual pós-infarto

do miocárdio. Ficou evidente que a presença de reserva de fluxo coronário está associada à presença de reserva contrátil em segmentos isquêmicos, com padrão de viabilidade ao ecoestresse, que foi confirmada pelo marcador independente da captação da  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxiglicose e tomografia de emissão de pósitrons (20).

O incremento na função após um estresse vasodilatador deve-se à conhecida relação entre perfusão coronária e contração miocárdica – como originariamente descrito por Gregg. O mecanismo exato do fenômeno de Gregg ainda é desconhecido; a explicação clássica envolve modificações na distensão vascular, afetando o comprimento dos sarcômeros e, dessa forma, influenciando a função contrátil (mini-Starling), mas foi recentemente proposto um mecanismo bioquímico mais complexo, o qual estamos investigando (21).

Concluimos que, embora a informação sobre a viabilidade possa e deva ser sempre obtida – pelo ecoestresse –, ainda permanece para ser claramente estabelecido qual é o seu verdadeiro impacto prognóstico. Se nos basearmos na conhecida curva hiperbólica que considera a relação entre a mortalidade a curto prazo e os valores da fração de ejeção em pacientes após infarto agudo do miocárdio, veremos que, após os 40%, mesmo um aumento significativo da fração de ejeção determina apenas uma moderada diminuição da mortalidade: esta é a parte plana da curva, no qual provavelmente o impacto prognóstico – independentemente da presença da viabilidade – é mínimo, e a informação sobre a viabilidade teria apenas triviais implicações prognósticas. Poderíamos, por outro lado, afirmar que, no caso daqueles com uma função basal deprimida, aquém dos 40%, as coisas seriam muito diferentes: mesmo um pequeno ganho da fração de ejeção pode implicar uma dramática melhora no prognóstico – é a parte íngreme da curva, em que provavelmente o impacto da viabilidade é crítico para a sobrevivência (20,22).

Essas suposições são substanciadas por dados obtidos da cardiologia nuclear, apenas com a limitação de terem sido obtidos em pequenos e selecionados grupos.

### QUAL A QUANTIDADE DE MIOCÁRDIO VIÁVEL É NECESSÁRIA PARA MELHORA DA FUNÇÃO GLOBAL DO VENTRÍCULO ESQUERDO?

Picano chamou a atenção, em 1995, que “passada a lua-de-mel em que mostrou virtudes e fez promessas, o ecoestresse deve agora se dedicar ao grande pro-

blema do estudo da viabilidade crítica estudando grandes populações – com ventrículos gravemente doentes” (23).

Uma década depois, já está bem estabelecida, através de vários ensaios clínicos, que a extensão da melhora da função sistólica global é relacionada à extensão do miocárdio dissinérgico, mas viável. Geralmente, acredita-se que a existência de um mínimo de aproximadamente 25% do miocárdio ventricular esquerdo viável pode ser um bom orientador clínico para identificar os pacientes que se beneficiarão da revascularização (24). Deve ser salientado, contudo, que esse valor pode ser artificial, porque outros fatores podem influenciar a recuperação funcional.

Finalizando, acredita-se, no presente, que a extensão do miocárdio necrótico (25), o grau de remodelagem e a não-abordagem concomitante de uma eventual correção cirúrgica de insuficiência mitral e aneurisma ventricular coexistentes podem ser responsáveis pelos maus resultados tardios da revascularização, no contexto da população de portadores de cardiomiopatia isquêmica.

### REFERÊNCIAS

1. Maroko PR, Kjekshus BE, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971;43:67-82.
2. Shell WE, Kjekshus JK, Sobel BE. Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. *J Clin Invest* 1971;50:2614-25.
3. Picano E. *Ecocardiografia de stress*. 2ª ed. Milano: Springer-Verlag; 1994.
4. Schelbert HR. Evaluation of “metabolic fingerprints” of myocardial ischemia. *Can J Cardiol* 1986; Suppl A:121A-30A.
5. Assmann PE, Slager CJ, van der Borden SG, et al. Quantitative echocardiographic analysis of global and left ventricular function: a problem revisited. *J Am Soc Echocardiogr* 1990;3:478.
6. Stein PD, Marzilli M, Sabbah HN, et al. Systolic and diastolic pressure gradients within the left ventricular wall. *Am J Physiol* 1980;238:H625-31.
7. Pandian N, Skorton DJ, Collins SM, et al. Heterogeneity of left ventricular segment wall thickening and excursion in two-dimensional echocardiograms of normal subjects. *Am J Cardiol* 1983;51:1667-73.
8. Marcus LM. Transmural distribution of myocardial

- perfusion. In: Marcus LM, ed. The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw Hill. 1983. Pp. 113-28.
9. Kaul S. Echocardiography in coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* 1990;15:235-87.
  10. Picano E. Rational basis of stress echocardiography. In: Picano E, ed. *Stress echocardiography*. 3rd ed. Berlin/Heidelberg: Springer; 1997. Pp. 26-33.
  11. Ross J Jr, Gallagher KP, Matzuzaki M, et al. Regional myocardial blood flow and function in experimental myocardial ischemia. *Can J Cardiol* 1986;suppl A:9A-18A.
  12. Distanto A, Rovai D, Picano E, et al. Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal's angina: an M-mode echocardiographic study. *Am Heart J* 1984;107:465-71.
  13. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium; prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.
  14. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21.
  15. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1467-70.
  16. Hearse DJ. Stunning: a radical re-view. In: Opie LH, ed. *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1992. Pp. 10-56.
  17. Opie LH ed. *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1992. Pp. 98-114.
  18. Lieberman AN, Weiss JL, Jugdutt BI, et al. Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981;63(4):739-50.
  19. Sakamaki T, Corday E, Meerbaum S, et al. Relation between myocardial injury and postextrasystolic potentiation of regional function measured by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:52-62.
  20. Torres M, Marzullo P, Sicari R, et al. The link between coronary blood flow and myocardial contractile reserve in viable myocardium: a positron emission tomography and two-dimensional echocardiography study with coronary vasodilator stress [abstract]. *Circulation* 1995;92:268.
  21. Torres MAR. Viabilidade miocárdica residual pós-infarto do miocárdio: busca e resgate pelo eco-stress e pela adenossinergia [tese de doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
  22. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993;88:416-29.
  23. Picano E, Torres MAR, Varga A. Stress echocardiography, myocardial viability and residual ischemia. In: *Proceedings of the International Symposium on Cardiological Intensive Care '95*, Venice, 1995.
  24. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularisation in patients with chronic artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163-9.
  25. Rizzello V, Schinkel AFL, Bax JJ, et al. Individual prediction of functional recovery after coronary revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: the scar-to-biphasic model. *Am J Cardiol* 2003;91:1406-9.

INTERVENÇÕES DE ENFERMAGEM EM PACIENTES COM  
CARDIOPATIA: MÉTODOS E AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA EM  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

*NURSING INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH HEART DISEASE: METHODS  
AND EVALUATION OF EFFICACY IN HEART FAILURE PATIENTS*

Eneida R. Rabelo<sup>1</sup>, Graziella B. Aliti<sup>2</sup>, Fernanda B. Domingues<sup>3</sup>, Solange Braun<sup>4</sup>

**RESUMO**

As doenças cardiovasculares constituem-se atualmente nos maiores agravos à saúde em todo o mundo. O arsenal terapêutico disponível para este subgrupo de pacientes, que inclui tanto o tratamento farmacológico como o não-farmacológico, é complexo e de difícil seguimento estrito. Estratégias que visem melhorar a taxa de adesão de pacientes às prescrições são requeridas e podem contribuir para a redução de desfechos clínicos. Especificamente no cenário de atendimento de pacientes com insuficiência cardíaca, a avaliação, o acompanhamento e a prevenção de fatores precipitantes de descompensação melhoram sintomas e previnem internação. No grupo de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, temos desenvolvido projetos de pesquisa envolvendo ferramentas e estratégias educativas para melhorar o acompanhamento e seguimento deste pacientes conforme as melhores práticas baseadas em evidências. Evidências de eficácia desta intervenção e perspectivas de pesquisa são apresentadas nesta revisão.

**Unitermos:** Educação, intervenções de enfermagem, doenças cardiovasculares.

**ABSTRACT**

Cardiovascular diseases are responsible for a large part of the global burden of diseases. Pharmacological and non-pharmacological interventions aiming the prevention and treatment of cardiovascular diseases are effective but complex and difficult to follow. Strategies to improve the adherence rates to the prescriptions may contribute to the reduction of clinical outcomes. With regard to the care of heart failure patients, prevention and correction of precipitant factors improve symptoms and lower the frequency of hospitalizations. In the unit of heart failure and cardiac transplant at HCPA, we have developed research projects with strategies for education and follow-up of such patients, according to the best evidence-based clinical practice. In this review, we present results of these interventions and the perspectives for the future development of research and care of patients with cardiovascular disease.

**Key words:** Education, nursing interventions, cardiovascular diseases.

---

<sup>1</sup> Enfermeira. Coordenadora, Grupo de Insuficiência Cardíaca, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Professora Adjunta, Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Doutora em Ciências Biológicas: Fisiologia.

<sup>2</sup> Enfermeira, Serviço de Cardiologia e Grupo de Insuficiência Cardíaca, HCPA, Porto Alegre, RS. Mestre em Ciências Cardiovasculares, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Enfermeira, Grupo de Insuficiência Cardíaca e Serviço de Enfermagem em Terapia Intensiva, HCPA, Porto Alegre, RS. Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>4</sup> Enfermeira, Grupo de Insuficiência Cardíaca e Serviço de Enfermagem em Terapia Intensiva, HCPA, Porto Alegre, RS. Correspondência: Eneida R. Rabelo, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/2060, 90035-003, Porto Alegre, RS. E-mail: rabelo@portoweb.com.br.

Dentro das entidades cardiovasculares, a insuficiência cardíaca (IC) é uma desordem das mais desafiadoras para a equipe de saúde, devido às múltiplas etiologias e à alta incidência. Estima-se que, nos Estados Unidos, essa síndrome afete 4 a 5 milhões de pessoas, com 550.000 novos casos a cada ano. No Brasil, segundo os dados do Sistema Único de Saúde (SUS), existem cerca de 2.000.000 de brasileiros com a doença, com 240.000 novos casos ao ano de IC, e uma taxa de mortalidade estimada em 6% ao ano. Segundo dados do SUS, foram realizadas cerca de 11,5 milhões de internações no ano de 2004, sendo as doenças do aparelho cardiovascular responsáveis por mais de 1,2 milhão. A IC foi a causa cardiovascular mais freqüente, determinando 339.770 hospitalizações (1). Com o aumento da expectativa de vida, projeções indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, e que a IC será a primeira causa de morte por doença cardiovascular no mundo (2).

A gravidade e as crises de descompensação da IC permanecem como importantes aspectos preditores destes resultados a médio prazo (3). Um dos maiores objetivos do tratamento da IC consiste em alcançar e manter a estabilidade clínica dos pacientes às custas de um tratamento considerado bastante complexo. Desta forma, a avaliação, o acompanhamento e a prevenção de fatores precipitantes de descompensação são importantes objetivos do cuidado e manejo destes pacientes (4-7).

Estudos têm demonstrado que a falta de adesão, tanto ao manejo farmacológico quanto ao não-farmacológico, tem sido relacionada às maiores causas de descompensação desta síndrome (5,8). Assim, medidas que visem melhorar a taxa de adesão de pacientes às prescrições são requeridas e podem contribuir para a redução de desfechos clínicos em pacientes com IC. Programas de educação em saúde, conduzidos por enfermeiros por meio de ações sistemáticas de acompanhamento, são conceitualmente definidos como intervenções de enfermagem e, no cenário da IC, têm trazido benefícios na redução de mortalidade, de readmissões, de custos e conseqüente melhora da qualidade de vida (9-11).

O momento de internação hospitalar pode ser útil para iniciar programas de orientação de pacientes com vistas a melhorar a taxa de adesão ao tratamento, pois aborda o paciente e sua família em momento de grave e crítica descompensação de sua doença. A intervenção hospitalar deve ser seguida, obrigatoriamente, de acompanhamento ambulatorial.

Dentro deste cenário e buscando investigar o padrão do manejo não-farmacológico de pacientes internados com IC, conduzimos um estudo de coorte de pa-

cientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Neste estudo, avaliamos 283 internações de 239 pacientes durante o período de 2000 a 2003. Os principais resultados deste estudo indicam que, mesmo em hospital universitário, há importantes lacunas relativas à prescrição e realização de medidas não-farmacológicas de autocuidado na IC. Além disso, buscando identificar o conhecimento dos pacientes quanto a IC e também de aspectos relacionados ao autocuidado, demonstramos que aqueles que reinternam mais vezes aparentam bom conhecimento da doença; entretanto, este achado estava relacionado de forma importante com a gravidade e tempo de evolução da IC (12).

Desde a criação do grupo de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do HCPA, temos desenvolvido projetos de pesquisa envolvendo ferramentas e estratégias educativas para melhorar o acompanhamento e seguimento deste subgrupo de pacientes, com base nas melhores práticas baseadas em evidências. Recentemente, publicamos uma revisão atualizada quanto ao modelo de educação e acompanhamento de pacientes com IC que temos desenvolvido tanto em nível hospitalar como em ambulatório (13).

Demonstramos também que pacientes acompanhados sistematicamente em consultas de enfermagem têm melhor entendimento sobre a sua doença e autocuidado ao longo do período de seguimento (14).

As estratégias de educação e seguimento de pacientes com IC têm sido preconizadas ou tradicionalmente estabelecidas no contexto individual. Orientações em grupo para outras desordens cardiovasculares como hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana e diabetes (15) tem sido conduzidas com resultados positivos para melhora da adesão e autocuidado (15-17). A ausência de pesquisas com intervenção em grupo em pacientes com IC motivou-nos a realizar um ensaio clínico randomizado para comparar a estratégia de grupo com o acompanhamento individual realizado nas consultas de enfermagem. Resultados preliminares demonstram que ambas as estratégias auxiliam na melhora do conhecimento da doença e do autocuidado (18).

A monitorização por telefone pode ser considerada um método adjuvante no seguimento de pacientes portadores de IC, uma vez que a sua utilidade está voltada para o reforço de um plano de cuidados e de um processo educativo em andamento. É freqüentemente descrito no acompanhamento de pacientes pós-alta hospitalar e como método auxiliar nas intervenções realizadas por meio de visitas domiciliares. No contexto hospitalar, atualmente estamos avaliando por meio de um ensaio clínico randomizado uma estratégia combinada de orientações durante a hospitalização, seguidas de monitorização por telefone pós-alta, para determinar a



eficiência desta intervenção de enfermagem em melhorar o conhecimento sobre a doença e a adesão ao autocuidado em pacientes com IC.

Outra área potencial para implementação de programas de educação, com intervenções sistemáticas de enfermagem, é no cenário de pacientes que fazem uso contínuo de anticoagulante oral, uma terapêutica largamente utilizada em indivíduos com problemas cardiovasculares. A ausência de seguimento sistemático de enfermagem em nível ambulatorial nos levou a desenvolver um projeto de pesquisa para investigar o impacto das intervenções educativas de enfermagem no controle do nível de anticoagulação no sangue, na adesão ao tratamento e na qualidade de vida deste subgrupo. Este acompanhamento de enfermagem será realizado por meio de orientações em grupos de pacientes que requerem uso de anticoagulante oral contínuo, por qualquer indicação. As intervenções serão realizadas por meio de um ensaio clínico randomizado para atingir o *International Normalised Ratio* (INR) alvo, parâmetro utilizado para a monitorização do tempo de coagulação destes pacientes. Neste estudo, os pacientes terão ajustes no INR por meio de recomendações dietéticas (grupo-intervenção) ou por meio de incrementos ou redução na dose do anticoagulante oral (grupo-controle).

Por fim, a doença arterial coronariana é outra nosologia que pode se beneficiar de acompanhamento sistemático de enfermagem nos moldes do desenvolvido para pacientes com IC. Os programas de reabilitação cardíaca trabalham desde a prevenção de novos eventos até estratégias de educação sistemática para a redução ou eliminação dos fatores de risco existentes. Projeto neste sentido, acompanhado de avaliação contemporânea, está em andamento em nosso serviço.

Finalizando, a educação para saúde de pacientes, de uma maneira geral, pode ser definida com um processo que melhora o conhecimento e as habilidades que influenciam as atitudes requeridas para manter um comportamento adequado de saúde. Enfermeiros engajados em equipe multidisciplinar desempenham um papel fundamental neste processo, que deverá ser contínuo e sistemático, visando ajudar as pessoas a compreender, valorizar e alcançar o máximo progresso para a realização do seu autocuidado.

## REFERÊNCIAS

1. DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acessado em 2005.
2. Tavares LR, Victor H, Linhares JM, et al. Epidemiology of decompensated heart failure in the city of Niteroi: EPICA - Niteroi Project. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:121-4.
3. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestive predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Heart J* 2000;140:840-7.
4. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health* 1997;87:643-8.
5. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. *Arch Intern Med* 1988;148:2013-6.
6. Michalsen AKG, Timme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80:437-41.
7. Silver MA, Cianci P, Pisano CL. Outpatient management of heart failure-program development and experience in clinical practice. Illinois: The Heart Failure Institute and Heart Failure Center; 2004. Report No. 2.
8. Opasich C, Febo O, Ricardi G, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Card* 1996;78:354-7.
9. Jaarsma T, Halfens R, Huijter Abu-Saad H, et al. Effects of education and support on self-care resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1999;20(9):673-82.
10. Strömberg A, Martensson J, Fridlund B, Levin L-A, Karlsson JE, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure. Results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J* 2003;24:1014-23.
11. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:83-9.
12. Rabelo ER, Aliti G, Goldraich L, Domingues FB, Clausell N, Rohde L. Manejo não-farmacológico de pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca em hospital universitário. *Arq Bras Cardiol* 2005. No prelo.
13. Rabelo ER, Aliti G, Domingues FB, Ruschel KB, Brun AO, Pereira FP. Educação para o autocuidado de pacientes com insuficiência cardíaca: das evidências da literatura às intervenções de enfermagem na prática. *Rev Soc Cardiol RS* 2005;2:12-7.
14. Rabelo ER, Domingues FB, Aliti G, Goldraich L, Rohde L, Clausell N. Impact of nursing consulting on awareness on disease and self-care of patients with heart failure at an university hospital in Brazil. *J Card Fail* 2003;Suppl 9(5):108.

15. Trento M, Passera P, Tomalino MBM, et al. Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:995-1000.
16. Nobre F, Pierin A, Miond D. Adesão ao tratamento. In: *Adesão ao tratamento – o grande desafio da hipertensão*. São Paulo: Lemos; 2001. Pp. 71-88.
17. Jardim P. Atividades educativas e controle da pressão arterial. *Atividades educativas em grupo: uma proposta de ação [tese de doutorado]*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1998.
18. Aliti G, Rabelo ER, Domingues FB, et al. Educação individual ou em grupo: impacto no conhecimento da doença, auto-cuidado e qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:166-70.

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA COMO  
INSTRUMENTO DE INVESTIGAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO  
AUTÔNOMO EM CONDIÇÕES FISIOLÓGICAS E PATOLÓGICAS

HEART RATE VARIABILITY AS AN INSTRUMENT FOR THE INVESTIGATION  
OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM UNDER PATHOPHYSIOLOGICAL  
CONDITIONS

Ruy Silveira Moraes Filho, Jorge Pinto Ribeiro

**RESUMO**

A quantificação da variabilidade da frequência cardíaca, estudada por métodos no domínio do tempo, da frequência e por métodos não-lineares, tem sido amplamente utilizada como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. Este artigo revisa uma série de estudos desenvolvidos em nosso laboratório, nos quais índices de variabilidade da frequência cardíaca foram avaliados através de bloqueio farmacológico, sob efeito agudo e crônico do exercício e em condições patológicas. Durante exercício dinâmico com aumento progressivo de cargas, a influência da atividade simpática na frequência cardíaca não se tornou progressivamente mais importante em intensidades elevadas. Atletas treinados aerobicamente apresentam retardo na condução atrioventricular, o qual pode ser explicado por adaptações intrínsecas do sistema de condução. Índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência detectaram atividade parassimpática do repouso, mas não atividade simpática gerada por exercício de moderada intensidade. Em pacientes com insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares freqüentes, a administração de amiodarona reduziu índices do domínio do tempo, achado que associou-se à presença de arritmia e sua supressão. Índices derivados do mapa de retorno tridimensional, método por nós desenvolvido, foram capazes de quantificar modulação simpática e parassimpática ao nó sinusal e identificaram disfunção autonômica em pacientes com diabetes melito e em outras condições fisiológicas e patológicas. Estudos experimentais também sugerem que o mapa de retorno tridimensional pode ser útil na avaliação da variabilidade da pressão arterial. Os resultados de nossos experimentos indicam que índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência e do tempo e índices derivados do mapa de retorno tridimensional apresentam características distintas do sistema nervoso autônomo em condições fisiológicas e patológicas.

**Unitermos:** Bloqueio farmacológico, exercício, análise espectral, índices no domínio do tempo, dinâmica não-linear, variabilidade da pressão arterial.

**ABSTRACT**

Quantification of heart rate variability by time and frequency domain indices, as well as by non-linear methods, has been widely used as an instrument for investigating the autonomic nervous system. This review presents a series of studies conducted in our laboratory, in which indices of heart rate variability were evaluated by pharmacological blockade, under the effect of acute and chronic exercise and in pathological conditions. During incremental

---

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.  
Correspondência: Jorge Pinto Ribeiro, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8344. Fax: (51) 2101-8657. E-mail: jpribeiro@cpovo.net.

exercise the sympathetic influence on heart rate did not increase progressively at higher intensities. Aerobically trained athletes presented delay in atrioventricular conduction associated with intrinsic changes in the conduction system. Time and frequency domain indices of heart rate variability detected resting parasympathetic activity, but did not detect sympathetic activity of moderate intensity exercise. In patients with heart failure and frequent ventricular arrhythmias, the administration of amiodarone resulted in reduction of time domain indices, a finding that was associated with the presence and suppression of ventricular arrhythmias. Indices derived from three-dimensional return map quantified both parasympathetic and sympathetic modulation to the sinus node and were capable to detect autonomic dysfunction in diabetic patients and other pathophysiological conditions. Experimental studies also suggest that the three-dimensional return map may be useful in the quantification of blood pressure variability. The results of our experiments indicate that time and frequency domain indices of heart rate variability and indices derived from the three-dimensional return map may represent different characteristics of the autonomic nervous system in pathophysiological conditions.

**Key words:** Pharmacological blockade, exercise, spectral analysis, time domain indices, non-linear dynamics, blood pressure variability.

## INTRODUÇÃO

O conhecimento de que as flutuações da frequência cardíaca batimento a batimento refletem a interação dos sistemas nervosos simpático e parassimpático veio oferecer uma janela para o estudo do sistema nervoso autônomo a partir do estudo da variabilidade da frequência cardíaca, com aplicação clínica (1,2). Os mecanismos de controle e os métodos de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca têm sido estudados a partir da análise das respostas e adaptações de variáveis a intervenções fisiológicas ou farmacológicas e da observação dos efeitos resultantes de condições patológicas. Nesse contexto, o estudo das respostas ao exercício físico dinâmico é particularmente útil, por permitir uma aplicação de diferentes níveis de estresse, quantificáveis através da carga de trabalho ou das repercussões em respostas metabólicas. O espectro das modificações do sistema nervoso autônomo a estímulos fisiológicos e patológicos crônicos pode ser exemplificado, de um lado, pelas adaptações ao exercício dinâmico regular e, de outro, pelo envolvimento dos sistemas simpático e parassimpático na insuficiência cardíaca e na neuropatia autonômica do diabetes melito. No estudo de métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca, o bloqueio farmacológico com propranolol e atropina permite isolar a contribuição dos componentes simpático e parassimpático. Neste artigo, apresentamos uma série de estudos fisiológicos, metodológicos e clínicos que utilizam a análise da variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de avaliação do sistema nervoso autônomo no ser humano. Além disso, relatamos resulta-

dos iniciais de estudos experimentais sobre variabilidade da pressão arterial.

## CONTROLE AUTÔNOMICO DA RESPOSTA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AO EXERCÍCIO

No exercício com aumento progressivo de cargas, a frequência cardíaca aumenta de forma senoidal, com um aumento lento inicial, seguido de uma fase de aumento linear, e, em cargas muito elevadas, pode apresentar uma estabilização (3). Estudos prévios haviam demonstrado, através de bloqueio farmacológico em humanos, que o sistema nervoso parassimpático apresenta uma retirada progressiva em um teste máximo. Além disso, sugeriram que o estímulo simpático ao nó sinusal também aumentava progressivamente até o esforço máximo. Entretanto, naqueles estudos, o bloqueio simpático não foi completo nas cargas elevadas, persistindo dúvidas sobre o papel do sistema nervoso simpático em cargas elevadas de trabalho.

Para utilizar o exercício físico dinâmico como forma de estressar de maneira controlada o sistema nervoso autônomo, reavaliemos a real contribuição dos componentes simpático e parassimpático para o aumento da frequência cardíaca ao exercício com aumento progressivo de cargas (4). Tínhamos particular interesse em avaliar os mecanismos autonômicos relacionados com a quebra da curva da frequência cardíaca em relação à carga de trabalho nas intensidades próximas do esforço máximo (3). Nosso estudo com bloqueio

farmacológico revelou que, a despeito de um maior estímulo simpático, sugerido pelos níveis crescentes de concentração sanguínea de catecolaminas (5), a influência simpática na frequência cardíaca não aumenta em cargas elevadas.

### ADAPTAÇÕES AO EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO

Além de seu efeito agudo, a prática regular de exercícios é capaz de influenciar os sistemas nervosos autônomos simpático e parassimpático a longo prazo. Atletas condicionados aerobicamente apresentam uma frequência cardíaca mais baixa em repouso e em cargas submáximas de exercício. Esse fato pode ser atribuído a uma redução da frequência cardíaca intrínseca, a um aumento do tono parassimpático e à diminuição do tono simpático. Entretanto, até recentemente, controvérsias ainda persistiam no que diz respeito à possível contribuição de cada um desses fatores no controle da frequência cardíaca em atletas. Índices da variabilidade da frequência cardíaca vêm sendo utilizados para representar o balanço simpático-vagal em atletas. A atividade física intensa e continuada, através da prática de exercícios predominantemente dinâmicos, modifica o equilíbrio da modulação autonômica, pendendo para uma ação predominantemente vagal da variabilidade da frequência cardíaca de 24 horas. Por outro lado, o efeito destas adaptações autonômicas ao treinamento físico no sistema excito-condutor de atletas não era conhecido.

Utilizando cardioestimulação transesofágica, demonstramos que atletas altamente condicionados apresentam um atraso na condução atrioventricular, demonstrado pela redução da frequência cardíaca correspondente ao ponto de Wenckebach (6). Como esse retardo na condução atrioventricular pode ser explicado apenas parcialmente por uma ação do sistema nervoso parassimpático, levantamos a hipótese de que o condicionamento físico poderia induzir alterações na condução atrioventricular intrínseca. Essa hipótese foi recentemente confirmada em nosso laboratório, através de um protocolo de estudo eletrofisiológico invasivo, em atletas e sedentários, sob bloqueio farmacológico (7). Nossos dados, em conjunto com estudos prévios, sugerem que programas curtos de treinamento aeróbio resultam em diminuição da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática ao coração, enquanto que o treinamento aeróbio desenvolvido em muitos anos pode acompanhar-se de alterações cardíacas estruturais, resultando no fenômeno conhecido como retroalimentação eletromecânica, que induziria impor-

tantes adaptações intrínsecas do sistema excito-condutor cardíaco (7).

### MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Nos últimos anos, observa-se um interesse crescente no desenvolvimento de métodos que possam descrever o comportamento das oscilações cardiovasculares. Dentre os vários métodos disponíveis para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca, destacam-se os realizados no domínio da frequência ou no domínio do tempo. Além disso, métodos de abordagem não-linear também têm sido desenvolvidos.

#### Variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência

Os métodos no domínio da frequência conseguem individualizar e quantificar os diferentes componentes de frequência de uma oscilação complexa. A análise espectral é o método mais utilizado no domínio da frequência, tendo se tornado um valioso instrumento na avaliação do sistema cardiovascular (1,2). No estudo da variabilidade da frequência cardíaca, usualmente, esse método identifica oscilações em três bandas de frequência. Essas oscilações podem ser classificadas como sendo de alta frequência, entre 0,2 e 0,4 Hz, de média frequência, ao redor de 0,1 Hz, e de baixa frequência, entre 0,02 e 0,07 Hz. As oscilações de alta frequência coincidem com a frequência respiratória. A oscilação da frequência cardíaca secundária à respiração, conhecida como arritmia sinusal respiratória, é um fenômeno mediado pelo vago, através de estímulos diretos dos centros respiratórios cerebrais, mas que depende também de reflexos cardiopulmonares. Os componentes de baixa frequência são influenciados tanto pela modulação simpática como pela modulação vagal. Foi demonstrado que esses componentes aumentam durante algumas intervenções em laboratório, que sabidamente aumentam a atividade simpática. Nessas circunstâncias, o método tem sido empregado com sucesso. As evidências em relação à participação simpática na gênese desses componentes, quando são avaliados durante exercício dinâmico, ainda são controversas.

#### Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo

Outra forma de avaliar o comportamento das oscilações cardiovasculares é calcular a dispersão em tor-

no da média da frequência cardíaca analisada por um período prolongado. Por levarem em consideração o fator tempo, e não o fator frequência, como na análise espectral, os índices derivados desse tipo de abordagem são conhecidos como índices no domínio do tempo. Apesar de traduzirem de forma muito simplificada o complexo comportamento do sistema cardiovascular, esses índices fornecem informações relevantes.

Antes da ampla disponibilidade de microcomputadores potentes, Ewing et al. padronizaram um conjunto de testes para avaliar a integridade do sistema nervoso autônomo, baseados nas respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial a estímulos padronizados (8). De uma forma geral, os testes que avaliam a variação da frequência cardíaca referem-se à integridade do sistema nervoso parassimpático, e os que avaliam a variação da pressão arterial, à do sistema nervoso simpático. Apesar de serem muito usados na prática clínica e em laboratório, ainda há dúvidas quanto à escolha do melhor teste. Além disso, eles apresentam problemas de padronização, a sensibilidade e a reprodutibilidade são baixas, existe a necessidade de cooperação por parte do paciente, e eles fornecem informação exclusivamente sobre um período restrito de tempo.

Após o advento dos microcomputadores potentes, inúmeros índices começaram a ser calculados, utilizando períodos mais longos de tempo. Os diferentes índices são calculados utilizando-se apenas os intervalos RR normais, desprezando-se os artefatos e as ectopias. Os índices mais popularizados até o momento, com as suas abreviações conhecidas internacionalmente, são os seguintes (9): desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN); média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos (SDNNi); desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculadas em intervalos de 5 minutos (SDANNi); raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD); percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos (PNN50).

O significado fisiológico desses índices, quando calculados por períodos longos de tempo, tem sido estudado basicamente através da correlação com os achados da análise espectral. De uma forma geral, todos eles correlacionam-se com os componentes de alta frequência, mas não permitem distinguir quando as alterações da variabilidade da frequência cardíaca são devidas a um aumento do tônus simpático ou a uma retirada do tônus vagal. Há poucas informações na literatura sobre as representações simpática e parassimpática nos índices de domínio do tempo analisadas com bloqueio farmacológico.

Partindo do pressuposto de que, durante o repouso, existe um predomínio de ativação parassimpática e, a 70% da carga máxima, existe predominância de atividade simpática (4), delineamos um experimento no qual indivíduos normais permaneceram em repouso por 40 minutos e exercitaram-se a 70% da carga máxima por 20 minutos. Com essa abordagem, pudemos estudar índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência sob bloqueio farmacológico. Esses experimentos demonstraram claramente a dificuldade destes índices em detectar atividade simpática ou mesmo balanço simpático-vagal (10).

### Métodos não-lineares

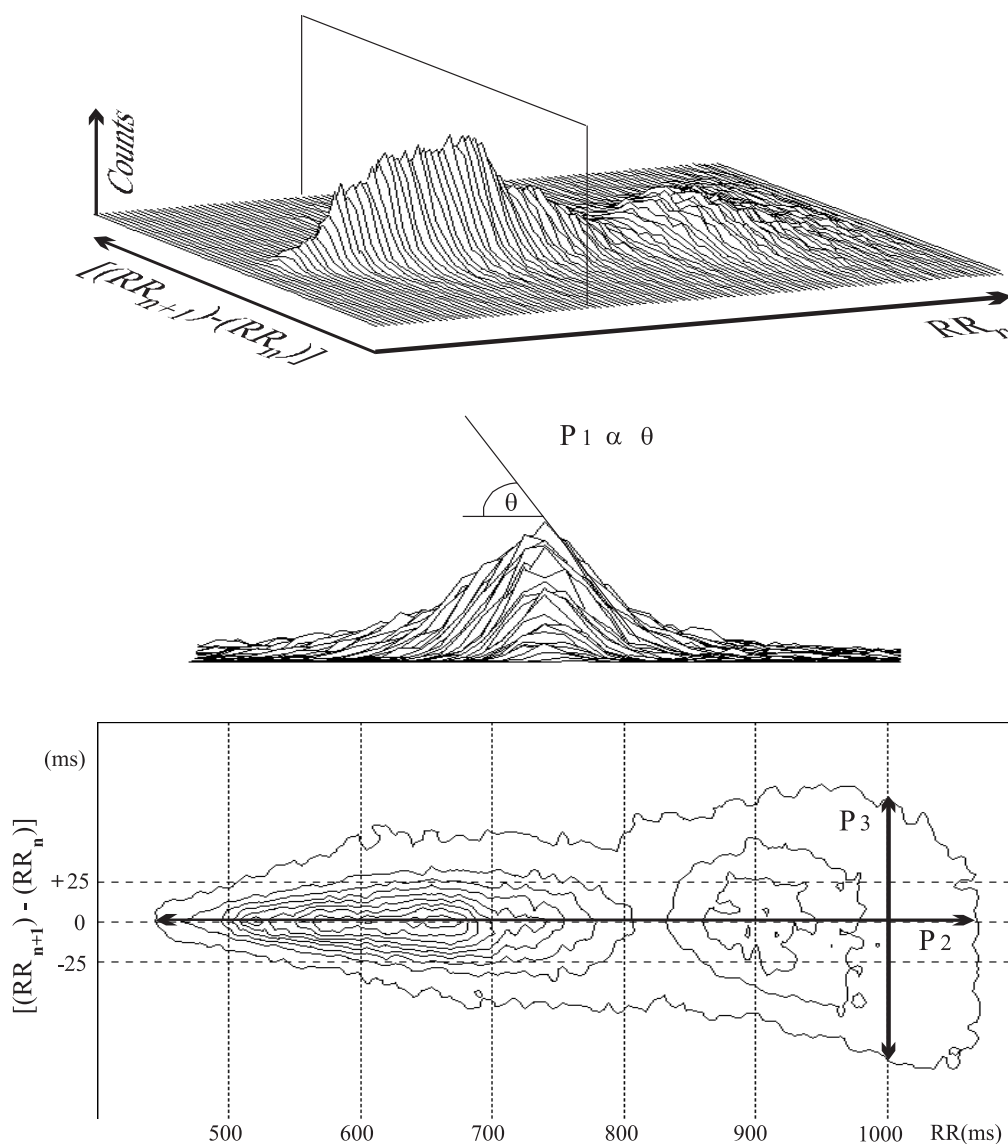
Nos últimos anos, o crescente interesse pelo comportamento dos sistemas dinâmicos não-lineares, em diversas áreas da ciência, começou a influenciar também o estudo da regulação cardiovascular. A não-linearidade está presente em todos os sistemas vivos, produzindo comportamentos irregulares, que não são identificados corretamente pelas técnicas estatísticas convencionais. Diversas ferramentas específicas para o estudo dos sistemas dinâmicos não-lineares já foram utilizadas para estudar as oscilações do sistema cardiovascular. Dentre os métodos que facilitam a visualização da estrutura do sistema, o de aplicação mais simples é o mapa de retorno. O mapa de retorno representa a relação de um determinado evento na série temporal, representado no eixo do x, com o próximo evento, representado no eixo do y. Quando o mapa de retorno é empregado para avaliar séries temporais longas, como é o caso dos registros eletrocardiográficos de 24 horas, ocorre grande sobreposição de pontos, impedindo a visualização do comportamento do sistema no interior da distribuição. Outra limitação do método é o fato da análise ser frequentemente subjetiva, impedindo a quantificação dos resultados.

Devido ao grande interesse existente em compreender o funcionamento do sistema cardiovascular e à necessidade de contornar as limitações dos métodos já existentes, optamos por desenvolver um novo método, denominado "mapa de retorno tridimensional". Este método é uma modificação do mapa de retorno clássico, construído para evitar sobreposição de pontos e permitir quantificação dos padrões de comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Para estudar a frequência cardíaca, o mapa de retorno tridimensional foi construído como  $RR_n$  versus  $[(RR_{n+1}) - (RR_n)]$  versus densidade (figura 1). Para sua adequada aplicação, esse método necessitava ser validado sob o efeito de intervenções fisiológicas e farmacológicas.

A partir de nossos estudos prévios (10), ficou clara a limitação dos índices no domínio do tempo e da freqüência para detectar atividade simpática. Isso nos motivou a desenvolver um método de análise não-linear com potencial de detecção de atividade simpática. A contribuição do mapa de retorno tridimensional da freqüência cardíaca ao arsenal de métodos já disponíveis parece ser exatamente sua capacidade de avaliar a modulação simpática sobre o nó sinusal. Outros méto-

dos de análise da variabilidade da freqüência cardíaca são marcadamente representativos da modulação vagal, como os do domínio do tempo e os componentes de alta freqüência da análise espectral. Por outro lado, mesmo durante períodos de definida atividade simpática (4), esses índices não são capazes de representar a modulação simpática (10).

Em nosso estudo de bloqueio farmacológico durante os períodos de exercício moderado, a variabilidade da



$$MN = P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$$

**Figura 1.** Definição dos índices derivados do mapa de retorno tridimensional. Topo: mapa de retorno tridimensional construído como  $RR_n \times [(RR_{n+1}) - (RR_n)]$  versus contagens; o plano marcado intercepta a distribuição através do ponto de maior densidade; contagens representam o número de vezes que cada evento se repete, gerando sobreposição de pontos. Meio: distribuição apresentada ao longo do eixo  $RR_n$ ;  $P_1$  é inversamente proporcional à inclinação média da distribuição ( $\theta$ ), medida na densidade máxima, ao longo do plano descrito acima. Baixo: curvas de nível -  $P_2$  é a largura máxima, e  $P_3$  é o comprimento máximo. MN é o produto de  $P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot 10^{-3}$ .

freqüência cardíaca estava muito reduzida, em consequência da grande retirada vagal. Nessas condições, a modulação autonômica da freqüência cardíaca aparentemente fica restrita à influência simpática (4). Apesar disso, a administração de propranolol aumentou a variabilidade da freqüência cardíaca, traduzida pelo aumento de  $P_1$  no mapa de retorno tridimensional (11). Isso não permite afirmar que esse índice represente diretamente a atividade simpática, mas é provável que o comportamento das oscilações da freqüência cardíaca, traduzido por  $P_1$ , não acessível pelas abordagens lineares habituais, seja reflexo de mecanismos não-lineares subjacentes, modulados pelo sistema nervoso simpático.

Assim como acontece com a freqüência cardíaca, a pressão arterial apresenta oscilações batimento a batimento que podem ser estudadas no domínio do tempo e da freqüência, assim como por técnicas não-lineares. Temos aplicado a abordagem do mapa de retorno tridimensional na análise da pressão intra-arterial de ratos. Utilizamos o mapa de retorno tridimensional de pressão arterial para estudar ratos com diabetes melito induzido por estreptozotocina (12). Os animais foram tratados com insulina, 7, 14, 30 e 120 dias após a administração da estreptozotocina. Aos 7 dias, observou-se diminuição dos índices  $P_1$ ,  $P_2$  e MN nos ratos diabéticos, quando comparados aos controles, sem alteração dos valores de  $P_3$ . Essa menor variabilidade da pressão arterial foi acompanhada de aumento da variabilidade da freqüência cardíaca, calculada pelo desvio padrão dos intervalos RR, sugerindo uma inesperada melhora da modulação autonômica nas fases iniciais da doença. Finalmente, utilizamos o mapa de retorno tridimensional para estudar a variabilidade da pressão arterial em ratos submetidos a sobrecarga salina e a bloqueio do óxido nítrico (13). A sobrecarga salina promoveu aumento na variabilidade da pressão arterial, representado por valores de  $P_1$  e  $P_2$  superiores aos dos controles. Após bloqueio do óxido nítrico, a variabilidade da pressão arterial retornou aos valores de controle, sugerindo que o aumento na produção do óxido nítrico tem um papel importante na adaptação à sobrecarga salina.

### CONDIÇÕES PATOLÓGICAS QUE AFETAM A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Várias condições patológicas afetam o sistema nervoso autônomo, com impacto importante sobre os índices da variabilidade da freqüência cardíaca e com reconhecida relevância clínica. Dentre essas, destacam-se a insuficiência cardíaca e a neuropatia diabética. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a variabilidade da

freqüência cardíaca pode estar reduzida. Os pacientes com redução de SDNN apresentaram maior taxa de mortalidade anual, quando comparados aos pacientes com variabilidade da freqüência cardíaca normal.

No diabetes melito, o comprometimento autonômico é uma complicação freqüente, que acomete ambos os ramos do sistema nervoso autônomo, manifestando-se, entre outras formas, pela diminuição da variabilidade da freqüência cardíaca, a qual está associada com aumento da mortalidade. Tradicionalmente, o diagnóstico de neuropatia autonômica no diabetes melito é feito através dos testes autonômicos padronizados por Ewing et al. (8), mas os novos métodos computadorizados são cada vez mais empregados, tanto com análise de períodos longos como em períodos mais curtos de tempo. Os índices no domínio do tempo de 24 horas mais representativos da atividade vagal estão diminuídos nos pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica. Entretanto, esses métodos nem sempre permitem detectar fases mais precoces da neuropatia autonômica diabética.

No nosso estudo de disfunção autonômica em pacientes diabéticos (11), os índices do mapa de retorno tridimensional apresentaram melhor acurácia do que os demais índices no domínio do tempo estudados. Entre eles,  $P_1$  apresentou os melhores resultados, apesar de não correlacionar-se com nenhum dos índices lineares. É possível que o bom desempenho desse índice e a sua independência em relação aos demais índices lineares utilizados sejam decorrentes das suas características não-lineares e do fato de ele poder estar identificando alteração na modulação simpática, a qual pode ter implicações clínicas (14). Por outro lado, em pacientes chagásico, ainda sem evidência de cardiopatia, observamos redução isolada de  $P_3$ , sugerindo a presença de comprometimento vagal precoce (15).

### EFEITO DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Várias intervenções farmacológicas utilizadas freqüentemente na prática clínica alteram a atividade do sistema nervoso autônomo e a variabilidade da freqüência cardíaca. O efeito de fármacos com ação cardiovascular na variabilidade da freqüência cardíaca tem sido amplamente estudado em diferentes condições clínicas. Uma vez que a disautonomia está associada a um pior prognóstico, pode-se postular que drogas que tenham um efeito favorável ao equilíbrio autonômico, além dos esperados efeitos clínicos bené-



ficos, possam ser mais adequadas para o tratamento de cardiopatas.

Como o resultado da análise da variabilidade da freqüência cardíaca é dependente da estacionaridade do sinal analisado e da ausência de artefatos, o efeito de arritmias ou de seu controle com agentes antiarrítmicos sobre índices da variabilidade da freqüência cardíaca é de relevância clínica. Demonstramos que a supressão parcial de arritmias ventriculares, resultante da administração de amiodarona a pacientes com insuficiência cardíaca, reduz índices de variabilidade da freqüência cardíaca no domínio do tempo e da freqüência sem que isso signifique um efeito do medicamento na função autonômica (16). Estes achados apontam para uma limitação do uso de índices de variabilidade da freqüência cardíaca no cenário clínico. Além disso, salientam a importância do conhecimento da ação de medicamentos sobre esses índices.

Como os índices de variabilidade da freqüência cardíaca fornecem informação prognóstica em algumas doenças em que ocorre comprometimento do sistema nervoso autônomo, seria desejável utilizar intervenções terapêuticas para melhorar o controle autonômico. Neste contexto, algumas estratégias têm sido testadas. Em indivíduos normais, demonstramos que a administração aguda de piridostigmina, um inibidor da colinoesterase, resulta em aumento significativo de índices da variabilidade da freqüência cardíaca (17). Da mesma forma, pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica apresentaram melhora de índices de variabilidade da freqüência cardíaca após a administração desse medicamento (18). Essa melhora autonômica acompanhou-se de diminuição da densidade de arritmias ventriculares em 24 horas, sugerindo que a administração de piridostigmina possa ter eventual benefício clínico para estes pacientes, hipótese que deve ser avaliada por estudos de administração crônica e com avaliação de desfechos clinicamente relevantes.

Estudos prévios sugeriam que o uso de reposição hormonal em mulheres pós-menopausa poderia melhorar o controle autonômico do coração e que isso teria implicações prognósticas. Recentemente, concluímos um ensaio clínico randomizado, onde testamos os efeitos de dois tipos de reposição hormonal na variabilidade da freqüência cardíaca de mulheres pós-menopausa (19). Nosso estudo mostrou que os esquemas de reposição hormonal não tiveram efeito significativo na variabilidade da freqüência cardíaca, achado que é compatível com a falta de proteção cardiovascular da reposição hormonal em mulheres pós-menopausa encontrada em grandes ensaios clínicos (19).

## CONCLUSÃO

Os resultados de nossos experimentos indicam que os índices de variabilidade da freqüência cardíaca no domínio da freqüência e do tempo e os derivados do mapa de retorno tridimensional apresentam características distintas do sistema nervoso autônomo em condições fisiológicas e patológicas. Para que quaisquer desses métodos sejam utilizados amplamente na prática clínica, são necessários estudos prospectivos demonstrando não somente que a informação derivada dos métodos é capaz de realizar diagnóstico e estabelecer prognóstico, mas que pode ter impacto na conduta clínica.

## AGRADECIMENTOS

Para a realização dos experimentos relatados neste artigo, os membros da equipe receberam bolsas de iniciação científica, aperfeiçoamento, mestrado, doutorado e de pesquisador da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PROPESQ-UFRGS), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e da Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES). Além disso, os experimentos foram realizados com verbas do Fundo de Amparo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e do Programa de Incentivo de Núcleos de Excelência (PRONEX).

## REFERÊNCIAS

1. Moraes RS, Ferlin EL. Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Utilidad del análisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. *Rev Arg Cardiol* 1992;60:77-80.
2. Grupi CJ, Moraes RS. Variabilidade da freqüência cardíaca. Conceito e utilidade clínica. In: Ramires JAF, Oliveira AS, Moffa PJ, Sanches PCR, orgs. *Eletrocardiograma normal e patológico*. São Paulo: Roca; 2001. Pp. 839-68.
3. Ribeiro JP, Fielding RA, Hughes V, Black A, Bochesse MA, Knuttgen HG. Heart rate break point may coincide with the anaerobic and not the aerobic threshold. *Int J Sports Med* 1985;6:220-4.
4. Ribeiro JP, Ibanez JM, Stein R. Autonomic control of the heart rate response to dynamic incremental

- exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:140-4.
5. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 1989;80:314-23.
  6. Stein R, Moraes RS, Cavalcanti AV, Ferlin EL, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:155-7.
  7. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman L, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1033-8.
  8. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8.
  9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
  10. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998;79:69-73.
  11. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, et al. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosci* 2000;83:90-9.
  12. Schaan BD, Maeda CY, Timm HB, et al. Time-course of changes in heart rate and blood pressure variability streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:1081-6.
  13. Lacchini S, Ferlin E, Moraes R, Ribeiro JP, Irigoyen MC. Contribution of nitric oxide to arterial pressure and heart rate variability in rats submitted to high-sodium diet. *Hypertension* 2001;38:326-31.
  14. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin E, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23:989-93.
  15. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001;141:260-5.
  16. Rohde LEP, Polanczyk CA, Moraes RS, Ferlin EL, Ribeiro JP. Effect of partial arrhythmia suppression with amiodarone on heart rate variability of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1998;136:31-6.
  17. Nóbrega ACL, Reis AF, Moraes RS, Bastos BG, Ferlin E, Ribeiro JP. Enhancement of heart rate variability by cholinergic stimulation with pyridostigmine in healthy subjects. *Clin Auton Res* 2001;11:11-7.
  18. Behling A, Moraes RS, Rhode LE, Ferlin EL, Nobrega ACL, Ribeiro JP. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure. *Am Heart J* 2003;146:494-500.
  19. Fernandes EO, Moraes RS, Ferlin EL, Wender MCO, Ribeiro JP. Hormone replacement therapy does not affect 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens. *PACE* 2005;28:S172-7.

## LIMIARES METABÓLICOS E VENTILATÓRIOS DURANTE O EXERCÍCIO: ASPECTOS FISIOLÓGICOS, METODOLÓGICOS E CLÍNICOS

*METABOLIC AND VENTILATORY THRESHOLDS DURING EXERCISE: PHYSIOLOGICAL, METHODOLOGICAL AND CLINICAL IMPLICATIONS*

Jorge Pinto Ribeiro

### RESUMO

Este artigo apresenta uma série de estudos conduzidos para avaliar alguns aspectos metodológicos e fisiológicos de limiares ventilatórios e de lactato em indivíduos saudáveis e também a utilidade do limiar ventilatório na identificação dos efeitos de intervenções terapêuticas em pacientes com insuficiência cardíaca. Durante um teste de esforço com incremento progressivo de cargas, o ponto a partir do qual a resposta da frequência cardíaca abandona a linearidade coincide com o segundo, e não com o primeiro limiar de lactato. A fração de ejeção e a taxa máxima de enchimento do ventrículo esquerdo aumentam até a intensidade do primeiro limiar de lactato, estabilizando em cargas mais elevadas, enquanto a excreção urinária de albumina aumenta significativamente apenas em intensidades acima do primeiro limiar de lactato. Durante exercício com aumento progressivo de cargas, o fluxo sangüíneo da artéria mesentérica diminui linearmente. Quando concentrações fixas de lactato são utilizadas para detectar limiares, os resultados dependem da velocidade de incrementos de cargas; porém, quando pontos de quebra de lactato ou de ventilação são utilizados, os resultados independem do protocolo utilizado. Durante exercício prolongado a um consumo de oxigênio estável, variáveis metabólicas e ventilatórias podem ser mantidas em estado de equilíbrio até intensidades correspondentes ao segundo limiar de lactato. Em intensidades acima do segundo limiar, ocorre acúmulo de lactato no sangue e hiperventilação, com indução de fadiga precoce. Em pacientes com insuficiência cardíaca, a resposta cronotrópica inapropriada ao exercício é determinada por dessensitização dos receptores beta. Pacientes com insuficiência cardíaca grave podem apresentar resposta ventilatória periódica ao exercício, que é abolida pela administração de um inodilatador ou após transplante cardíaco. A administração aguda de um inodilatador resulta em aumento imediato do consumo máximo de oxigênio e do limiar ventilatório em pacientes com insuficiência cardíaca, mas esse aumento não pode ser predito pelos efeitos hemodinâmicos da medicação. Administração crônica do inodilatador resulta em aumento do limiar ventilatório, mas não do consumo máximo de oxigênio, sugerindo um efeito de condicionamento físico.

**Unitermos:** Limiar anaeróbio, limiar aeróbio, ácido láctico, ventilação, frequência cardíaca, insuficiência cardíaca.

### ABSTRACT

This paper summarizes a series of studies conducted to evaluate some methodological and physiological aspects of lactate and ventilatory thresholds in healthy subjects and to evaluate the usefulness of the ventilatory threshold in the assessment of the therapeutic interventions in patients with heart failure. The point at which heart rate departs from linearity in an incremental

---

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Correspondência: Jorge Pinto Ribeiro, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8344. Fax: (51) 2101-8657. E-mail: jpribeiro@cpovo.net.

exercise test in healthy subjects coincides with the second and not the first lactate threshold. Left ventricular ejection fraction and peak filling rate increase up to the intensity of the first lactate threshold and level off at higher intensities, whereas urinary albumin excretion increases markedly only at intensities above the first lactate threshold. During incremental exercise, mesenteric artery blood flow decreases linearly. When fixed, absolute blood lactate concentrations are used to detect thresholds, the results are dependent on the increment rate in power output. However, when ventilatory and blood lactate break points are used, the results are independent of the protocol employed. During prolonged exercise at constant oxygen uptake, metabolic and ventilatory steady state is maintained at intensities up to and including the second lactate threshold. At intensities above the second lactate threshold, blood lactate accumulation and hyperventilation progressively increased with early onset of fatigue. In heart failure patients, the impaired heart rate response to exercise is determined by desensitization of beta-adrenergic receptors. Some of these patients may present periodic ventilatory response to exercise, which is abolished after heart transplantation or the administration of an inodilator agent. The acute intravenous administration of an inodilator agent resulted in immediate improvement in maximal oxygen uptake and ventilatory threshold in patients with heart failure, but this improvement in exercise capacity could not be predicted by its hemodynamic effects at rest. After long-term therapy with the inodilator agent, the ventilatory threshold improved significantly but maximal oxygen uptake did not change, suggesting a peripheral muscular training effect.

**Key words:** Anaerobic threshold, aerobic threshold, lactic acid, ventilation, heart rate, heart failure.

## INTRODUÇÃO

Durante o exercício prolongado, o desempenho físico depende da capacidade do organismo de captar, transportar e utilizar oxigênio ( $O_2$ ), assim como da disponibilidade de substratos energéticos. O consumo máximo de  $O_2$  ( $VO_{2max}$ ) tem sido tradicionalmente aceito como o melhor indicador da capacidade para o exercício prolongado (1). Até certo ponto, o  $VO_{2max}$  pode ser modificado pelo treinamento; porém, em indivíduos saudáveis, mais de 90% da variabilidade do  $VO_{2max}$  é determinada geneticamente (2). A capacidade para o trabalho prolongado também depende da habilidade de tolerar intensidades submáximas de exercício a um percentual elevado do  $VO_{2max}$ , independente de seu valor absoluto. Atletas altamente condicionados para eventos aeróbios são capazes de manter, por tempo prolongado, intensidades de esforço próximas a seu  $VO_{2max}$ . Portanto, o  $VO_{2max}$  explica apenas parcialmente a capacidade para o exercício prolongado, sendo necessária a utilização de outros índices para a melhor avaliação de atletas, indivíduos sadios ou pacientes (3).

Há mais de 5 décadas, sabe-se que, durante exercício dinâmico com aumento progressivo de cargas, o consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) aumenta linearmente com os incrementos de carga, mas a concentração de lactato sanguíneo difere pouco da de repouso até intensidades de 40 a 70% do  $VO_{2max}$ . Até estas intensidades, a ven-

tilação pulmonar ( $V_E$ ) e a produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) também aumentam linearmente com a carga de trabalho. Entretanto, acima destas intensidades, a concentração de lactato sanguíneo começa a aumentar, enquanto  $V_E$  e  $VCO_2$  passam a aumentar em desproporção ao aumento do  $VO_2$ . No início dos anos 60, protocolos de avaliação foram criados para identificar o que se pensava ser o limiar de transição entre intensidades de esforço com predomínio de liberação de energia pelo metabolismo aeróbio e intensidades onde a participação do metabolismo anaeróbio era mais importante. A observação de que atletas altamente condicionados para a liberação de energia pelo metabolismo aeróbio demonstravam um acúmulo de lactato no sangue a percentuais mais elevados de seu  $VO_{2max}$ , e também de que tinham um desempenho físico submáximo melhor que indivíduos não-condicionados, levou à utilização de curvas ventilatórias e de lactato como forma de identificação de limiares metabólicos e ventilatórios como índices da capacidade para o trabalho prolongado (4).

O estudo das respostas do lactato sanguíneo e de variáveis ventilatórias durante o exercício em cardiopatas apresentou uma evolução semelhante ao longo das últimas décadas. Já nos anos 30, foi observado que pacientes com insuficiência cardíaca produziam mais  $CO_2$  que indivíduos saudáveis a uma mesma intensidade de esforço, propondo que esse excesso de

CO<sub>2</sub> estava relacionado ao tamponamento da acidose metabólica. No início dos anos 60, foram desenvolvidas técnicas para a identificação do início da acidose metabólica em pacientes com insuficiência cardíaca. Nos anos 70 e 80, curvas de ácido láctico e de trocas gasosas passaram a ser utilizadas rotineiramente na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca e outras cardiopatias (5).

A determinação de limiares ventilatórios e metabólicos é hoje largamente utilizada na avaliação de indivíduos saudáveis, atletas ou pacientes submetidos a programas de condicionamento físico, no diagnóstico diferencial de doenças que limitam a capacidade física e na avaliação do efeito de intervenções terapêuticas. Entretanto, ainda existe controvérsia sobre aspectos fisiológicos, aspectos metodológicos e implicações clínicas da utilização de limiares metabólicos e ventilatórios. Há 1 década, revisamos profundamente as evidências para a utilização destes índices em indivíduos normais (6) e, neste artigo, resumimos nossas contribuições, expandindo na área de aplicações clínicas.

## DETERMINANTES FISIOLÓGICOS DO ACÚMULO DE LACTATO NO SANGUE

### Lactacidemia como índice da glicólise anaeróbia

Vários investigadores têm proposto que, em intensidades de esforço acima daquela em que ocorre aumento da concentração de lactato sanguíneo, a glicólise anaeróbia seria ativada para suplementar a liberação de energia. Essa intensidade de exercício geralmente ocorre entre 40 e 70% do VO<sub>2</sub>max. Estudando as respostas metabólicas ao exercício submáximo em estado de equilíbrio, demonstramos que, para o organismo como um todo, a glicólise anaeróbia passa a contribuir significativamente para a liberação de energia em intensidades acima de 70% do VO<sub>2</sub>max (7). Esse e outros estudos indicam que a inferência de ativação de metabolismo anaeróbio baseada em aumento da concentração sanguínea de lactato deve ser evitada, particularmente no exercício em que não se estabelece estado de equilíbrio.

### Capacidade oxidativa muscular e acúmulo de lactato

O músculo esquelético é composto de dois tipos fundamentais de fibras musculares, com potenciais me-

tabólicos diferentes (8). As fibras tipo I, ou de contração lenta, são cercadas de maior número de capilares, têm capacidade oxidativa mais elevada e maior atividade da isoenzima da desidrogenase láctica que favorece a oxidação de lactato a piruvato. As fibras tipo II, ou de rápida contração, têm maior atividade para enzimas glicolíticas e da isoenzima da desidrogenase láctica que favorece a redução de piruvato para lactato. As fibras tipo I são recrutadas em atividades de baixa intensidade, enquanto as fibras tipo II são recrutadas em intensidades mais elevadas. Índices de acúmulo de ácido láctico durante o exercício correlacionam-se significativamente com a capacidade de amostras dos músculos em oxidar piruvato *in vitro*, com o percentual de fibras tipo I, com a área relativa ocupada pelas fibras tipo I e com a densidade capilar. Desta forma, acredita-se que um dos determinantes mais importantes do acúmulo de lactato durante o exercício submáximo seja a capacidade oxidativa da musculatura esquelética exercitada.

## ACIDOSE LÁTICA E TROCAS GASOSAS

O produto final da glicólise anaeróbia é o ácido láctico, que dissocia-se em lactato e íon hidrogênio. Assim, o aumento da produção de lactato associa-se também com um aumento da liberação de íons hidrogênio no músculo e no sangue. Essa acidose metabólica é inicialmente minimizada por sistemas-tampão, particularmente o bicarbonato. O tamponamento de ácido láctico resulta na formação de ácido carbônico, que, na presença da enzima anidrase carbônica, dissocia-se em CO<sub>2</sub> e água. Desta forma, o resultado final do acúmulo de ácido láctico é a formação de um “excesso de CO<sub>2</sub>”, que, para uma efetiva compensação da acidose metabólica, deve ser eliminado pelo sistema ventilatório.

Durante o exercício com aumento progressivo de cargas, as respostas ventilatórias e da concentração de lactato sanguíneo têm sido tradicionalmente descritas em três fases distintas (6). Em intensidades baixas de esforço, a concentração de lactato sanguíneo varia pouco, enquanto a ventilação e a produção de CO<sub>2</sub> aumentam linearmente com o VO<sub>2</sub> e a carga de trabalho. Com o aumento da intensidade de esforço, um determinado ponto é atingido, a partir do qual o lactato passa a acumular no sangue, enquanto ventilação e produção de CO<sub>2</sub> aumentam desproporcionalmente mais que o VO<sub>2</sub>. Continuando o aumento de intensidades, um segundo ponto é atingido, a partir do qual a concentração de lactato aumenta ainda mais rapidamente e a ventilação aumenta mais que a produção de CO<sub>2</sub>.

## O CONCEITO DE LIMIAR E TERMINOLOGIA

Durante os últimos 40 anos, vários investigadores têm usado abordagens diferentes para identificar uma intensidade submáxima de esforço representativa da transição entre intensidades predominantemente aeróbias e intensidades que requerem maior participação da rota metabólica glicolítica anaeróbia. Na realidade, não existe um limiar preciso, e as relações entre lactato muscular, lactato sangüíneo, equilíbrio ácido básico e ventilação não são sempre constantes para prever uma relação de causa e efeito. Entretanto, acúmulo de lactato sangüíneo, acidose metabólica e hiperventilação têm implicações importantes em termos de percepção de esforço, utilização de substratos energéticos (7), mecanismos de controle e capacidade para o trabalho prolongado (9). Respostas hormonais ao exercício, incluindo catecolaminas e atividade de renina plasmática, assim como alterações da osmolalidade e concentração de amônia sangüínea, apresentam uma resposta exponencial ao exercício progressivo que acompanha a resposta do lactato. Outras variáveis fisiológicas, como a excreção urinária de albumina (10), concentração sangüínea de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e betaendorfinas, também aumentam significativamente em intensidades acima dos limiares. As respostas cardiovasculares ao exercício também modificam-se em intensidades acima do ponto em que o lactato passa a acumular no sangue, incluindo maior aumento da pressão arterial, menor aumento da frequência cardíaca (11,12), fração de ejeção e taxa máxima de enchimento do ventrículo esquerdo (13). Embora a resposta do fluxo da artéria mesentérica ao exercício com aumento progressivo de cargas não se associe à curva de lactato (14), parece-nos importante identificar limiares que demarcam intensidades onde ocorrem modificações dramáticas em outros sistemas fisiológicos.

Vários termos têm sido utilizados por diferentes autores para descrever os pontos de referência que podem ser identificados pela observação das respostas da concentração de lactato sangüíneo ou de curvas ventilatórias em resposta ao exercício. Estes termos podem ser agrupados como representando dois pontos de referência: 1) a intensidade a partir da qual a concentração sangüínea de lactato aumenta em relação aos valores de repouso e a ventilação aumenta desproporcionalmente ao aumento do  $VO_2$  – o primeiro limiar de lactato ou primeiro limiar ventilatório; 2) a intensidade a partir da qual a concentração sangüínea de lactato aumenta rapidamente e a ventilação aumenta desproporcionalmente à produção de  $CO_2$  – segundo limiar

de lactato ou segundo limiar ventilatório. De acordo com a tendência da literatura fisiológica norte-americana, optamos por evitar denominações que impliquem a presença de anaerobiose. Entretanto, é importante salientar que grande parte da literatura cardiológica refere-se a apenas um limiar, o primeiro, denominado por Wasserman e colaboradores de “limiar anaeróbio”. A controvérsia sobre a terminologia pode resultar em erros de interpretação, principalmente quando trabalhos das escolas alemã e escandinava são comparados com estudos americanos, uma vez que os estudos europeus geralmente preocupam-se com o segundo limiar, enquanto os trabalhos americanos referem-se geralmente ao primeiro limiar.

## ACÚMULO DE ÁCIDO LÁTICO, FADIGA E DESEMPENHO FÍSICO

Embora o lactato acumulado durante o exercício possa ser levado a outros tecidos para servir como fonte de energia ou como fonte para gliconeogênese, o acúmulo de íons hidrogênio pode inibir a glicólise, através de sua ação sobre as enzimas limitantes fosfofrutoquinase e fosforilase, alterar a permeabilidade da membrana celular e interferir na ligação de cálcio nas proteínas contráteis. Além disso, altas concentrações de ácido láctico parecem inibir a mobilização de ácidos graxos livres (7), e concentrações elevadas de lactato no sangue refletem uma maior utilização das reservas de glicogênio. Portanto, um indivíduo que exercita-se a uma mesma intensidade absoluta de esforço, porém, com concentrações mais elevadas de lactato, pode apresentar acidose metabólica, menor utilização de lipídios como fonte de energia, maior depleção de glicogênio e fadiga precoce. De acordo com estes princípios fisiológicos, limiares de lactato e ventilatórios correlacionam-se fortemente com o desempenho físico em diversos eventos de média e longa duração, constituindo os principais fatores de previsão para a capacidade para o trabalho prolongado (9).

## CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

### Tipo de exercício

Vários estudos têm sido realizados para comparar diferentes tipos de exercício utilizados na determinação de limiares, incluindo avaliações em esteira rolante (4) e cicloergômetro, utilizando os membros inferiores (7,10-15) ou os braços, apenas um membro inferior, ou a combinação dos membros inferiores e superiores. Os acha-

dos destes experimentos estão de acordo com o conceito de que a percentagem do  $\text{VO}_2\text{max}$  em que ocorre o limiar relaciona-se com a capacidade oxidativa do grupo muscular envolvido no exercício. A realização de exercício prévio, na forma de aquecimento, também pode aumentar o limiar ventilatório por uma melhor cinética do  $\text{VO}_2$  (16). Com base nestes conceitos, a tendência atual da avaliação funcional de atletas através de limiares tem utilizado ergômetros específicos ou avaliações de campo (9), que buscam reproduzir o gesto desportivo nos protocolos de avaliação.

### Protocolos de exercício

Também os protocolos de exercício têm variado, incluindo os de tipo intermitente (9) ou contínuo (7,10-15), com pequenos (7,15) ou relativamente grandes aumentos de carga por estágio e protocolos de aumento contínuo de cargas em rampa (15), ou protocolos com períodos progressivos de estado de equilíbrio (17). Estes estudos metodológicos demonstram que, quando os limiares são determinados por quebras nas curvas ventilatórias e de lactato e expressos no  $\text{VO}_2$  correspondente, os resultados independem do protocolo utilizado (15). Entretanto, quando os limiares são determinados a partir de concentrações absolutas de lactato e/ou expressos na carga correspondente, os resultados variam conforme o protocolo utilizado (15).

### Limiares de lactato

Basicamente, três abordagens têm sido utilizadas para determinar os dois limiares a partir de curvas de lactato sanguíneo: 1) a adoção de concentrações fixas de lactato e interpolação dos resultados; 2) o uso de modelos matemáticos para avaliar as curvas de lactato; e 3) a estimativa visual de quebras nas curvas de lactato. Observando as repostas da concentração de lactato sanguíneo a cargas de esforço em estado de equilíbrio, alguns autores utilizam uma concentração fixa de 2 mM para representar o primeiro limiar de lactato e a concentração de 4 mM para representar o segundo limiar de lactato (9). Estes métodos têm a vantagem de serem objetivos e independentes de vieses dos investigadores, mas não levam em consideração a cinética individual do lactato. Embora concentrações absolutas de lactato tenham sido largamente utilizadas na área de treinamento desportivo, seguindo pressupostos teóricos, nós e outros pesquisadores temos demonstrado que alguns destes pressupostos são infundados (7).

Para investigações científicas, temos optado pela identificação de quebras nas curvas de lactato sanguíneo, uma vez que essa metodologia tem sido estudada em

maior detalhe em indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca. Na resposta exponencial do lactato ao exercício progressivo, três linhas retas podem ser traçadas, de forma que dois limiares são identificados. O ponto a partir do qual a concentração de lactato aumenta consistentemente acima dos valores de repouso é identificado como o primeiro limiar de lactato, enquanto na segunda quebra, quando a concentração de lactato aumenta rapidamente, o segundo limiar é identificado. Esse método é limitado pela subjetividade de sua determinação; porém, quando utilizado por investigadores experientes, apresenta boa reprodutibilidade (6).

### Limiares ventilatórios

Os limiares ventilatórios têm sido determinados pela observação de diferentes variáveis que podem ser derivadas das medidas de trocas gasosas obtidas durante o exercício progressivo. Estas variáveis incluem a ventilação, a produção de  $\text{CO}_2$ , a razão de troca respiratória (produção de  $\text{CO}_2$  dividida pelo  $\text{VO}_2$ ), a fração expirada de  $\text{O}_2$ , a fração expirada de  $\text{CO}_2$ , a pressão parcial de  $\text{O}_2$  no final da expiração, o excesso de  $\text{CO}_2$  produzido, o equivalente ventilatório para o  $\text{O}_2$  (ventilação dividida pelo  $\text{VO}_2$ ) e o equivalente ventilatório para o  $\text{CO}_2$  (ventilação dividida pela produção de  $\text{CO}_2$ ) (16). As curvas destas variáveis ventilatórias podem identificar dois limiares e refletem os mesmos fenômenos fisiológicos, permitindo que as variáveis a serem utilizadas possam ser escolhidas dependendo do equipamento disponível para avaliação de trocas gasosas. Quando determinado desta forma, o primeiro limiar ventilatório apresenta boa reprodutibilidade e correlaciona-se bem com o primeiro limiar de lactato (15,16). O segundo limiar ventilatório pode ser identificado como o ponto a partir do qual o equivalente ventilatório para o  $\text{CO}_2$  aumenta progressivamente, um critério também válido (15) e com boa reprodutibilidade.

### Outros métodos de estimativa de limiares

Uma alternativa atraente para estimativa de limiares é a utilização de curvas de frequência cardíaca. Alguns pesquisadores observaram que, durante exercício com aumento progressivo de cargas, o ponto a partir do qual a resposta da frequência cardíaca desviava de sua relação linear com a carga de trabalho correlacionava-se bem com o primeiro limiar de lactato. Entretanto, demonstramos que esta “quebra da frequência cardíaca” não corresponde ao primeiro limiar de lactato, mas à intensidade correspondente ao segundo limiar de lactato (11). Além disso, avaliando indivíduos com diferentes graus de condicionamento físico, também de-

monstramos que esta “quebra da frequência cardíaca” tinha reprodutibilidade limitada e que um elevado percentual de indivíduos não apresenta esse achado em testes de laboratório (11,12). Posteriormente, utilizando bloqueio farmacológico com atropina e propranolol, demonstramos os mecanismos de controle da frequência cardíaca em cargas elevadas de esforço (18), confirmando que não existe qualquer relação causal entre o acúmulo de lactato sanguíneo e a tendência à estabilização da frequência cardíaca em níveis próximos da frequência cardíaca máxima, e indicando que a quebra da frequência cardíaca não pode ser considerada uma variável fisiológica generalizável.

O conceito de déficit de pulso foi desenvolvido para identificar a intensidade de exercício a partir da qual a resposta da frequência cardíaca a uma carga constante de esforço deixa de apresentar estado de equilíbrio. Por esse método, cargas constantes de 8 minutos de exercício são aplicadas, e, para cada carga, o déficit de pulso é calculado pela diferença do somatório de todos os batimentos cardíacos dos últimos 4 minutos e do somatório de todos os batimentos dos primeiros 4 minutos de exercício. Posteriormente, foi proposto que a identificação do ponto de início de acúmulo de lactato no sangue poderia ser estimado pela identificação do ponto a partir do qual ocorria um marcado aumento do déficit de pulso. Experimentos realizados em nosso laboratório demonstraram que a determinação do “déficit de pulso” pode tornar-se uma alternativa válida para a estimativa do primeiro limiar de lactato (17).

### LIMIARES COMO REFERENCIAL DE INTENSIDADE DE ESFORÇO

Em intensidades baixas de exercício prolongado de carga constante, a concentração de lactato sanguíneo aumenta nos primeiros minutos de esforço, podendo voltar aos valores de repouso conforme o exercício continua. Em intensidades moderadas, a concentração de lactato pode manter-se elevada, e, durante exercício intenso, ocorre um acúmulo contínuo de lactato no sangue. A percentagem do  $VO_2$ max em que estas alterações nas concentrações de lactato ocorrem durante o exercício em estado de equilíbrio varia entre diferentes indivíduos. Desta forma, a um determinado percentual do  $VO_2$ max, um indivíduo pode apresentar concentrações elevadas e crescentes de lactato sanguíneo, enquanto outro indivíduo pode apresentar concentrações semelhantes às do repouso (7). As respostas metabólicas e a utilização de substratos energéticos destes dois indivíduos são diversas, resultando em um desempenho completamente diferente nesta mesma intensidade relativa

de esforço. Essa possível variabilidade nas repostas do lactato sanguíneo a um determinado percentual do  $VO_2$ max resultou na proposição de que os limiares sejam utilizados como pontos de referência para expressar intensidades submáximas de esforço.

As repostas metabólicas e ventilatórias ao exercício em estado de equilíbrio relativo aos limiares estão bem estudadas (7). Em intensidades abaixo do primeiro limiar, a concentração de lactato sanguíneo varia pouco em relação ao repouso, enquanto a ventilação mantém-se estável. Em intensidades entre o primeiro e o segundo limiar, a concentração sanguínea de lactato aumenta, porém, mantém-se estável ou diminui com a continuação do exercício. A ventilação também mantém-se estável nestas intensidades. Em intensidades de esforço acima do segundo limiar, tanto a concentração de lactato sanguíneo quanto a ventilação aumentam progressivamente, ocorrendo fadiga precoce. Portanto, o segundo limiar representa a intensidade de esforço acima da qual, durante o exercício em carga constante, ocorre acúmulo de lactato e fadiga precoce. Apesar do aumento do lactato sanguíneo, em exercício prolongado até a intensidade do segundo limiar, as gorduras são a principal fonte de energia para o exercício.

### AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM CARDIOPATAS

#### Avaliação subjetiva e objetiva

Em pacientes com cardiopatia isquêmica, os testes de esforço têm sido classicamente utilizados para a avaliação objetiva da capacidade funcional (19). Por outro lado, em pacientes não-isquêmicos, a avaliação da capacidade funcional é frequentemente baseada na informação de sintomas, classificando-se os pacientes a partir de escalas, sendo a mais popular aquela proposta pela *New York Heart Association*. Embora esse sistema de classificação tenha sido extremamente útil por sua simplicidade de aplicação clínica, ele tem baixa reprodutibilidade, e uma escala categórica não reflete com precisão toda a gama de capacidades funcionais.

A capacidade máxima para o exercício pode ser estimada pela determinação do tempo ou intensidade de esforço que um paciente tolera em um determinado protocolo em ergômetro ou pela medida direta do  $VO_2$ max. Para o manejo clínico de muitos pacientes, a estimativa da capacidade funcional pelo tempo tolerado em um determinado protocolo pode ser apropriada, uma vez que esse índice relaciona-se com o  $VO_2$ max medido diretamente. Entretanto, a resposta do  $VO_2$  ao exercício progressivo pode ser diferente em pacientes



cardiopatas, tornando a estimativa do  $VO_2$ max inapropriada para trabalhos de investigação (5) ou para decisões vitais, como a indicação de transplante cardíaco (20). Como tivemos oportunidade de demonstrar, apenas para a realização de inquéritos epidemiológicos ou estudos que não permitam a realização de testes de esforço, esquemas de estimativa da capacidade funcional baseados em questionários apresentam um erro aceitável (21).

### Limitações da medida do $VO_2$ max em cardiopatas

A medida direta do  $VO_2$ max implica a demonstração de um platô no  $VO_2$  com aumento da intensidade de esforço. Entretanto, em nossa experiência (5) e de outros investigadores, a obtenção deste critério é difícil em um número considerável de pacientes. Além disso, pacientes com insuficiência cardíaca apresentam resposta cronotrópica inapropriada ao exercício, secundária a uma dessensitização dos receptores betaadrenérgicos (22), e baixas concentrações de lactato sanguíneo ao esforço máximo, tornando estas variáveis inadequadas como indicadoras de maximalidade. Portanto, nestes pacientes, apenas o achado de uma razão de troca respiratória maior que 1,1 pode ser utilizado como critério que sugere a obtenção de  $VO_2$ max. Outra limitação do teste de esforço máximo para a avaliação da capacidade funcional reside no fato de que atividades habituais geralmente não requerem dispêndio energético máximo. Em indivíduos normais, a relação entre  $VO_2$ max e capacidade para o trabalho submáximo está bem definida; porém, essa relação não é tão bem estabelecida para cardiopatas.

## LIMIARES VENTILATÓRIOS E METABÓLICOS EM CARDIOPATAS

### Aspectos metodológicos

Desde os anos 60, tem sido proposta a utilização de limiares para a avaliação da capacidade funcional de cardiopatas, exatamente por tratar-se de um índice que não dependia da motivação do paciente, por ser medido em intensidade submáxima. O primeiro limiar de lactato e primeiro limiar ventilatório, determinados tanto em cicloergômetro como em esteira rolante, têm demonstrado boa reprodutibilidade e boa correlação como  $VO_2$ max em pacientes com disfunção ventricular. Os métodos de medida são semelhantes aos utilizados em indivíduos saudáveis; porém, em alguns pacientes com insuficiência cardíaca grave, a medida ventilatória pode

ser dificultada pela presença de ventilação periódica tipo Cheyne-Stokes (23). Essa resposta parece estar relacionada a um atraso no processo de controle da ventilação por um tempo prolongado de circulação, uma vez que o fenômeno pode ser revertido pela administração de medicação com efeito inotrópico positivo ou realização de transplante cardíaco (23). Recentemente, demonstramos que o treinamento específico da musculatura ventilatória pode melhorar a ventilação periódica induzida por exercício em pacientes com insuficiência cardíaca (24). O segundo limiar de lactato e o segundo limiar ventilatório não têm sido estudados em cardiopatas.

### Diagnóstico diferencial da dispnéia

A determinação do primeiro limiar ventilatório, juntamente com a medida do  $VO_2$ max e da reserva ventilatória, são fundamentais para o diagnóstico da etiologia da dispnéia (25,26). Exemplificando, tanto pacientes limitados por doença pulmonar obstrutiva crônica quanto pacientes limitados por cardiopatia apresentam uma redução  $VO_2$ max; porém, os pneumopatas interrompem o teste de esforço com uma ventilação próxima à sua ventilação voluntária máxima, freqüentemente antes de atingir o primeiro limiar, enquanto cardiopatas apresentam redução do limiar ventilatório.

### Avaliação de intervenções terapêuticas

A medida de limiares tem sido utilizada para avaliação de pacientes com cardiopatia isquêmica, valvopatias, cardiopatias congênitas, hipertensão arterial pulmonar, pacientes portadores de marca-passo e de modelos de coração artificial. Essa metodologia tem tido grande aceitação na avaliação dos efeitos de intervenções farmacológicas (5) e não-farmacológicas (27) em pacientes com disfunção ventricular. A resposta hemodinâmica em repouso a intervenções farmacológicas em pacientes com insuficiência cardíaca não se correlaciona com o aumento da capacidade funcional avaliado pelo  $VO_2$ max ou pelo limiar ventilatório (28,29), e a resposta do limiar a intervenções farmacológicas geralmente acompanha a resposta do  $VO_2$ max (30). Entretanto, em estudo no qual avaliamos os efeitos da administração de um inodilatador a pacientes com insuficiência cardíaca por 10 semanas, observamos uma manutenção do  $VO_2$ max, enquanto houve um aumento do limiar ventilatório (31). Esse achado sugere que a administração prolongada do medicamento permitiu um efeito de treinamento da musculatura esquelética.

Como o primeiro limiar ventilatório ocorre a uma intensidade submáxima de esforço e é um bom indicador da capacidade funcional, esse marcador pode ser utilizado para avaliar o efeito de intervenções terapêuticas em condições nas quais não é desejável que o paciente realize um teste de esforço máximo. Neste contexto, recentemente conduzimos um ensaio clínico randomizado sobre os efeitos do treinamento físico em mulheres grávidas com sobrepeso (32). O ensaio clínico mostrou que o treinamento físico aumenta o primeiro limiar ventilatório, refletindo melhora da capacidade funcional submáxima destas pacientes, contrapondo os efeitos da própria gravidez.

### CONCLUSÃO

Ao longo das últimas décadas, houve uma grande evolução no entendimento dos mecanismos responsáveis pelo acúmulo de ácido láctico no sangue e pela hiperventilação do exercício. Embora esse desenvolvimento tenha trazido informações que desafiam os conceitos originais sobre limiares ventilatórios e metabólicos, trouxe também um conhecimento mais profundo das limitações dos métodos utilizados e uma expansão de suas aplicações práticas. Nossa experiência pessoal ao longo deste período acompanhou a evolução do conhecimento e confirma que, com base no conhecimento atual, os limiares ventilatórios e de lactato representam índices fundamentais para a avaliação funcional de indivíduos saudáveis, atletas e pacientes. O contínuo desenvolvimento de técnicas e a disponibilidade de equipamentos adequados já resultaram na crescente utilização destes índices na prática em nosso meio.

### AGRADECIMENTOS

Os estudos relatados neste artigo foram desenvolvidos com o apoio financeiro da Federação Brasileira de Medicina do Esporte, da Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PROPESQ-UFRGS) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

### REFERÊNCIAS

1. Ribeiro JP, De Rose EH. Consumo máximo de oxigênio: uma experiência em medida direta e indireta. *Med Esporte* 1980;5:29-38.

2. De Rose EH, Ribeiro JP. Determinação do consumo máximo de oxigênio e prescrição do treinamento aeróbico. In: Pini MC, ed. *Fisiologia esportiva*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1978.
3. De Rose EH, Ribeiro JP. Avaliação da capacidade de processar energia. *Sistemas aeróbico e anaeróbico*. In: Pini MC, ed. *Fisiologia esportiva*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1978.
4. Ribeiro JP, De Rose EH. Umbral anaerobico: una alternativa en el diagnostico de la capacidad para realizar ejercicios fisicos de larga duracion. *Med Deporte* 1981;26:18-25.
5. Ribeiro JP, Hartley LH, Colucci WS. Effects of acute and chronic pharmacologic interventions on exercise performance in patients with congestive heart failure. *Heart Fail* 1985;1:102-11.
6. Ribeiro JP. Limiares metabólicos e ventilatórios durante o exercício. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:171-81.
7. Ribeiro JP, Hughes V, Fielding RA, Holden W, Evans W, Knuttgen HG. Metabolic and ventilatory responses to steady state exercise relative to lactate thresholds. *Eur J Appl Physiol* 1986;55:215-21.
8. Ribeiro JP, De Rose EH. Biópsia muscular e exercício: uma revisão de conceitos e metodologia. *Rev AMRIGS* 1977;21:120-5.
9. Ribeiro JP, Cadavid E, Baena J, Monsalvete E, Barna A, De Rose EH. Metabolic predictors of middle-distance swimming performance. *Br J Sports Med* 1990;24:196-200.
10. Bertoluci M, Friedman G, Schaan B, Ribeiro JP, Schmidt H. Intensity-related exercise albuminuria in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;19:217-25.
11. Ribeiro JP, Fielding RA, Hughes V, Black A, Bochese MA, Knuttgen HG. Heart rate break point may coincide with the anaerobic and not the aerobic threshold. *Int J Sports Med* 1985;6:220-4.
12. Yang S, Ribeiro JP, Kuka B, Adams RP, Knuttgen H. Assessment of the anaerobic threshold estimated by the heart rate break point. *Beijin Tiyu Xueyuan Xuebao (China)* 1985;2:49-58.
13. Clausell N, Ludwig E, Narro F, Ribeiro JP. Response of left ventricular diastolic filling to graded exercise relative to the lactate threshold. *Eur J Appl Physiol* 1993;67:222-5.
14. Pereira AH, Nectoux JL, Burihan E, Ribeiro JP, Burger MB, Moraes SRA. Avaliação do fluxo arterial mesentérico em humanos durante o exercício. *Rev Col Bras Cirurg* 1998;25:25-9.
15. Ribeiro JP, Yang J, Adams RP, Kuka B, Knuttgen HG. Effect of different incremental exercise protocols on the determination of lactate and

- ventilatory thresholds. *Braz J Med Biol Res* 1986;19:109-17.
16. Black A, Ribeiro JP, Bochese MA. Effects of previous exercise on the ventilatory determination of the aerobic threshold. *Eur J Appl Physiol* 1984;52:315-9.
  17. Narro F, Gonzales JC, Oliveira A, Chemello F, Grassi E, Ribeiro JP. Non-invasive estimation of the lactate threshold from heart rate response to submaximal exercise: the pulse deficit. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24(suppl):S166.
  18. Ribeiro JP, Ibanez JM, Stein R. Autonomic nervous control of the heart rate response to dynamic exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:140-4.
  19. Ribeiro JP, Hartley LH. Exercise testing: its principles and pitfalls. *Consultant* 1985;25:167-79.
  20. Rohde LE, Polanczyck CA, Ribeiro JP, Clausell N. Otimização das indicações e do manejo terapêutico de pacientes referidos para transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:189-93.
  21. Lee TH, Shammash JB, Ribeiro JP, Hartley LH, Sherwood J, Goldman L. Estimation of maximum oxygen uptake from clinical data: performance of the specific activity scale. *Am Heart J* 1988;115:203-4.
  22. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with heart failure: role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 1989;80:314-23.
  23. Ribeiro JP, Rocco M, Hartley LH, Colucci WS. Periodic breathing during exercise in severe heart failure and its reversal after milrinone or cardiac transplantation. *Chest* 1987;92:555-6.
  24. Dall'Ago P, Chiappa GRS, Gutts H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:757-63.
  25. Ribeiro JP, Araujo CGS. Ergoespirometria no diagnóstico diferencial da dispnéia. *Rev Soc Cardiol RS* 1998;7:85-90.
  26. Verri J, Ribeiro SP, Quadros AS, Ribeiro JP, Porto CC. O coração e os pulmões – embolia pulmonar, hipertensão pulmonar e congestão pulmonar. In: Porto CC. *Doenças do coração. Prevenção e tratamento*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. Pp. 921-31.
  27. Moraes RS, Ribeiro JP. Rehabilitation of heart diseases. In: Frontera W, ed. *Exercise in rehabilitation medicine*. Champaign: Human Kinetics; 1999. Pp. 175-91.
  28. Ribeiro JP, White HD, Hartley LH, Colucci WS. Acute increase in exercise capacity with milrinone: lack of correlation with resting hemodynamic responses. *Braz J Med Biol Res* 1990;23:1069-78.
  29. Arnold M, Ribeiro JP, Colucci WS. Muscle blood flow during forearm exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 1990;82:465-72.
  30. White HD, Ribeiro JP, Hartley LH, Colucci WS. Immediate effects of milrinone on metabolic and sympathetic responses to exercise in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;56:93-8.
  31. Ribeiro JP, White HD, Arnold JMO, Hartley LH, Colucci WS. Exercise responses before and after long-term treatment with oral milrinone in patients with severe heart failure. *Am J Med* 1986;81:759-64.
  32. Santos IA, Stein R, Fuchs SC, et al. Aerobic exercise and submaximal exercise capacity in overweight pregnant women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:243-9.

## ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA: CONTRIBUIÇÕES PARA O CONHECIMENTO ATUAL

CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY: CONTRIBUTIONS TO CURRENT KNOWLEDGE

Leandro Ioschpe Zimmerman, Claudio M. Medeiros

### RESUMO

A eletrofisiologia cardíaca, responsável pelo estudo das arritmias cardíacas, é uma das áreas do conhecimento que vem apresentando o maior crescimento atualmente. Neste artigo, apresentamos uma série de trabalhos desenvolvidos por nós ou nos quais participamos, descrevendo contribuições ao conhecimento atual. Em fibrilação atrial, estudamos características da resposta ventricular, uso da amiodarona associada ou não ao verapamil, utilidade da ablação da junção atrioventricular e implante de marca-passo na melhora da qualidade de vida. Sobre marca-passos, avaliamos qualidade de vida e capacidade funcional obtidas por diferentes modos de programar o marca-passo, descrevemos pacientes com marca-passo dupla-câmara e insuficiência cardíaca com o maior benefício da estimulação cardíaca. Sobre ablação por radiofrequência, descrevemos complicação transitória incomum, além de mostrar aspectos relacionados à segurança do procedimento em nosso meio. Sobre métodos não-invasivos, avaliamos métodos sensibilizadores do teste de inclinação através do uso de drogas, aspectos terapêuticos farmacológicos e não-farmacológicos da síncope vaso-vagal, características da transmissão transtelefônica de traçados monitorados por registrador de eventos e diferença de holter solicitado por cardiologista e não-cardiologistas.

**Unitermos:** Eletrofisiologia cardíaca, fibrilação atrial, ablação por radiofrequência, teste de inclinação, monitorização eletrocardiográfica prolongada.

### ABSTRACT

Cardiac electrophysiology, which is responsible for the study of cardiac arrhythmias, has been currently presenting an exponential growth. In this paper, we describe a series of studies either developed by us or to which we collaborated, describing contributions to current knowledge. Regarding atrial fibrillation, we have studied characteristics of ventricular response, use of amiodarone associated or not to verapamil, usefulness of atrioventricular junction ablation and pacemaker implant in the improvement in quality of life. Regarding pacemakers, we have evaluated quality of life and functional capacity obtained by different pacemaker modes, as well as described the best ways to program a dual-chamber pacemaker in cardiac heart failure patients. Regarding radiofrequency ablation, we have described an uncommon transient minor complication, besides reporting aspects related to the safety of the procedure in our region. Regarding noninvasive investigation methods, we have evaluated the use of drugs to increase tilt table test sensibility, pharmacological and nonpharmacological methods in vasovagal syncope treatment, characteristics of electrocardiogram tracings obtained by event recorders transtelephonic transmission and differences between Holter monitoring ordered by cardiologist and other medical professionals.

**Key words:** Cardiac electrophysiology, atrial fibrillation, radiofrequency ablation, tilt table test, loop monitor recording.

---

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Leandro Ioschpe Zimmerman, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-007, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 3316-8342. Fax: (51) 3331-8823. E-mail: zimmerman@ez-poa.com.br.

## INTRODUÇÃO

A eletrofisiologia cardíaca, área que trata dos distúrbios do ritmo, tem crescido muito nos últimos anos. Isso se deve principalmente a novos métodos diagnósticos e terapêuticos que vêm sendo desenvolvidos. O teste de inclinação, sensibilizado ou não, é o método de escolha para o diagnóstico da síncope vaso-vagal e disautônoma. Por ser essa a causa mais freqüente de desmaios, o teste de inclinação é muito usado para o diagnóstico de causas de síncope. A monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, através do holter ou de registradores de eventos, permite o diagnóstico de sintomas eventuais, como palpitações ou taquicardia, durante as atividades diárias. O holter fornece tempo menor de monitorização (24-48 horas), mas registra todos os batimentos neste período.

O monitores de eventos são aparelhos menores que permitem tempos maiores de monitorização (1 semana-1 mês), mas somente são registrados os momentos em que há sintomas; esse registro pode ser transmitido a uma central por telefone. O estudo eletrofisiológico invasivo é realizado através da colocação de cateteres intracavitários, para que se possa medir intervalos de condução, estimular o coração e mapear as arritmias. A ablação por radiofreqüência é um método curativo de grande parte das arritmias, realizado com o uso de cateteres, geralmente de forma ambulatorial.

O cardioversor-desfibrilador automático implantável é um aparelho utilizado em pacientes de alto risco para eventos arrítmicos malignos. Esse aparelho monitoriza o ritmo do paciente e, no caso de haver uma taquiarritmia ventricular maligna, fornece o tratamento programado (estimulação, cardioversão, desfibrilação). O uso dos cardioversores-desfibriladores diminuiu a mortalidade súbita e total de pacientes de alto risco. Estes e outros avanços têm feito com que os números referentes a procedimentos em eletrofisiologia cardíaca venham crescendo exponencialmente.

O objetivo deste trabalho é apresentar uma série de estudos realizados pelo Setor de Arritmias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ou dos quais se participou, com contribuições nas diversas áreas da eletrofisiologia cardíaca.

## FIBRILAÇÃO ATRIAL

A fibrilação atrial, arritmia mais comum na população, é provavelmente onde ainda se encontram os maiores desafios, tanto do ponto de vista de compreensão de mecanismos e condução atrioventricular, como do ponto de vista de procedimentos curativos. O Setor de Arritmias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem realizado uma série de estudos, além de participar de trabalhos

internacionais. A linha principal de investigação é em fibrilação atrial. Pacientes submetidos a estudo eletrofisiológico são sedados, e fibrilação atrial é induzida através de estimulação atrial rápida. Registros intracavitários e de superfície são realizados por longos períodos, para que se adquiram ao menos 2.000 batimentos. Estes dados são tabulados e trabalhados com pacotes estatísticos específicos. Nesta área, demonstramos ser a resposta ventricular durante fibrilação atrial um processo não-aleatório, com os menores intervalos RR sendo precedidos por menores intervalos RR, trazendo uma nova compreensão a respeito da condução atrioventricular na fibrilação atrial (1). Mostramos também que, mesmo em séries estacionárias, o número de intervalos RR necessários para calcular a freqüência cardíaca média na fibrilação atrial é aquele contido em 1 minuto de análise, tempo a partir do qual 95% das médias sucessivas ficam definitivamente dentro da faixa de + 5% da freqüência cardíaca média global (2). Outro aspecto estudado foi a análise dos histogramas dos intervalos RR durante fibrilação atrial em pacientes com condução e refratariedade nodal AV uniformes. Mesmo nestes pacientes, observa-se multimodalidade dos histogramas, demonstrando não ser essa característica indicativa da presença de múltiplas vias de condução atrioventricular (3).

O controle da resposta ventricular é sabidamente importante para diminuição de sintomas durante essa arritmia. Através da randomização em diferentes grupos (controle de resposta ventricular com o uso de drogas ou ablação da junção atrioventricular), demonstramos que, em determinadas circunstâncias, o melhor modo de se melhorar a qualidade de vida é realizar a ablação da junção atrioventricular e implantar marca-passo, em parte pela retirada das drogas antiarrítmicas (4-6).

Quanto ao controle de recorrências, demonstramos que o início do uso de amiodarona ambulatorial é seguro, e sua associação com antagonistas dos canais de cálcio é útil para evitar recorrências (7,8). Quanto à cardioversão, demonstramos que dose alta de amiodarona intravenosa pode ser uma alternativa útil na reversão a ritmo sinusal (9). Estão em andamento trabalhos avaliando o efeito da ablação de via lenta de condução nodal atrioventricular na resposta ventricular de fibrilação atrial, o uso de estimulação cardíaca para evitar fibrilação atrial em pós-operatório de cirurgia cardíaca e outro visando avaliar o efeito do ibutilide, droga antiarrítmica do Grupo III, no limiar de desfibrilação.

## ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL

A estimulação cardíaca artificial por meio de marca-passos é indicada em pacientes com bradiarritmias sintomáticas, mas as programações

possíveis são muito variadas. Realizamos um ensaio clínico randomizado e duplo-cego comparando diferentes formas de estimulação na qualidade de vida, avaliada por questionário específico, e capacidade funcional, avaliada por ergoespirometria, de pacientes com função desconhecida do nó sinusal. Observou-se que as programações VDDR ou DDDR apresentaram resultados semelhantes nestes pacientes (10).

Outro trabalho, ensaio clínico duplo-cego, foi realizado para avaliar o benefício de marca-passo em pacientes com insuficiência cardíaca. Todos tiveram marca-passo DDDR implantado e foram divididos de acordo com a frequência cardíaca basal; a análise de qualidade de vida mostrou que pacientes com insuficiência cardíaca se beneficiam mais com estimulação dupla-câmara quando a frequência cardíaca pré-implante é inferior a 70 bpm (11). Os cardioversores-desfibriladores implantáveis têm sido utilizados em nosso meio há aproximadamente 5 anos. Neste período, reafirmamos o valor do teste pós-implante no auxílio à programação, além de descrevermos a experiência local de implante em sala de hemodinâmica (12).

## ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA

A ablação por radiofrequência é um método curativo para a maior parte das taquiarritmias supraventriculares, algumas ventriculares, e paliativo para controle de frequência ventricular na fibrilação atrial. Além de reafirmar sua utilidade no controle da resposta ventricular na fibrilação atrial, descrevemos um caso incomum ocorrido em um procedimento. Foi observado bloqueio atrioventricular 3:1 durante a realização de uma ablação de reentrada nodal AV, com recuperação gradual e espontânea, demonstrando uma possível complicação da manipulação de cateteres nestes casos (13). A ablação por radiofrequência tem sido realizada de modo ambulatorial em nosso serviço, ao contrário do que ocorre em praticamente todos os serviços do Brasil. Seguimento a curto prazo destes pacientes mostrou que, mesmo em nosso meio, esse procedimento pode ser feito sem internação hospitalar de modo seguro. As taxas de complicações apresentadas são pequenas, similares às apresentadas na literatura internacional (14). Estão em desenvolvimento, no momento, projetos avaliando a quantidade de radiação usadas nos diferentes tipos de exames, e outros comparando o ritmo de escape obtido em pacientes submetidos à ablação da junção atrioventricular devido à fibrilação atrial de difícil manejo clínico, quando essa é realizada em ritmo sinusal *versus* fibrilação atrial.

## MÉTODOS NÃO-INVASIVOS DE INVESTIGAÇÃO DE ARRITMIAS

Quanto aos métodos não-invasivos usados na investigação de arritmias, trabalhos foram realizados em diferentes áreas. O holter é um exame de monitorização do ritmo cardíaco por períodos de 24-48 horas, sendo muito útil no diagnóstico de sintomas freqüentes e/ou arritmias assintomáticas. Comparação realizada entre holters solicitados por cardiologistas e outros profissionais mostrou que o percentual de arritmias e de sintomas encontrados não apresentou diferenças significativas, mas a correlação entre sintomas e eventos foi superior nos solicitados por cardiologistas (15). Em relação à monitorização eletrocardiográfica prolongada por meio de registradores de eventos, foi feita comparação entre a qualidade de traçados enviados por meio de telefone convencional e celular. Os traçados eram enviados das duas formas randomicamente e analisados de modo cego. A comparação mostrou que a qualidade de transmissão é muito boa em ambos os casos, não se encontrando diferença significativa entre ambos (16,17). O teste de inclinação é o método indicado na investigação de síncope de provável origem vaso-vagal. Para aumentar a sensibilidade do teste, pode-se usar drogas como o isoproterenol intravenoso. Outras drogas para sensibilizar o teste têm sido estudadas. Mostramos que o uso de nitratos em pacientes idosos pode ser útil e seguro (18). Quanto ao tratamento da síncope vaso-vagal, geralmente são usados medicamentos, como beta-bloqueadores. Outra droga eventualmente indicada é a midodrina, droga com atividade alfa-adrenérgica. Para avaliar os seus efeitos, recentemente apresentamos os dados de comparação de midodrina *versus* placebo, com resultados positivos no grupo que usou a droga (19). Para pacientes com assistolias prolongadas, o uso de marca-passo cardíaco é eventualmente recomendado. Através de trabalho comparando tratamento com fluidos e marca-passo nestes pacientes, com episódios freqüentes e pausas superiores a 5 segundos, observamos que ambos os tratamentos estão associados à melhora de prognóstico, mesmo que a qualidade de vida tenha melhorado mais no grupo com marca-passo (20).

Por fim, participamos de pesquisa avaliando a contribuição da modulação autonômica na automaticidade atrial e condução atrioventricular em atletas (21), trabalho esse que já está sendo aprofundado com estudos eletrofisiológicos invasivos.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, várias têm sido as contribuições do Setor de Arritmias ao conhecimento atual. Isso se

observa nas diferentes áreas da eletrofisiologia cardíaca, invasivas e não-invasivas. Uma série de projetos em andamento, próprios e em colaboração com outros serviços, garantem a continuidade deste processo.

## REFERÊNCIAS

- Zimmerman L, Medeiros C, Ribeiro JP. O ritmo ventricular na fibrilação atrial é um processo não aleatório [resumo]. *Arq Bras Cardiol* 1999;73:81.
- Gonçalves S, Zimmerman L, Ribeiro JP, Medeiros C. Quantos batimentos são necessários para calcular a frequência cardíaca média na fibrilação atrial? [resumo]. *Rev Soc Cardiol RS* 1998;7:47.
- Zimmerman L, Ribeiro JP, Medeiros C. RR interval histograms during atrial fibrillation in patients with uniform AV nodal refractoriness and conduction [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(suppl C):348C.
- Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *PACE* 1999;22:1634-9.
- Zimmerman L, Newby K, Barold H, et al. Effects of the lower pacing rate on quality of life of elderly patients with a VVIR pacemaker implanted following AV node ablation for chronic atrial fibrillation [abstract]. *PACE* 1997;20:2-567.
- Natale A, Fanelli R, Newby K, et al. Dual chamber pacing alone or in combination with AV junction ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation and evidence of sinus bradycardia: impact on quality of life and symptoms [abstract]. *Circulation* 1997;96:695.
- Natale A, Tomassoni G, Beheiry S, et al. Safety of outpatient initiation of amiodarone treatment for patients with atrial fibrillation: prospective analysis [abstract]. *Circulation* 1998;98:18.
- Natale A, Tomassoni G, Beheiry S, et al. Prospective randomized evaluation of combined therapy with amiodarone and calcium antagonist for treatment of refractory atrial fibrillation following electrical cardioversion [abstract]. *Circulation* 1998;98:103.
- Natale A, Tomassoni G, Beheiry S, et al. Large dose of intravenous amiodarone for conversion of recent onset atrial fibrillation to normal sinus rhythm [abstract]. *Circulation* 1998;98:634.
- Barlem A, Zimmerman L, Moura L, Ribeiro JP. Ensaio clínico comparando estimulação DDDR versus VDDR em pacientes sem avaliação de função sinusal prévia [resumo]. *Arq Bras Cardiol* 1999;73:102.
- Natale A, Newby K, Zimmerman L, et al. Prospective assessment of quality of life in patients with congestive heart failure receiving dual chamber pacing: bradycardia related impact [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:2.
- da Silva LB, Nora F, Zimmerman L. Implante de desfibrilador implantável em sala de hemodinâmica e sem anestesia geral. *Rev Soc Cardiol RS* 1999;8:44.
- Zimmerman L, Medeiros C, Lima G. Bloqueio atrioventricular de segundo grau 3:1 induzido por cateter durante ablação de taquicardia por reentrada nodal atrioventricular. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:709-15.
- Bordignon A, Zimmerman L, Medeiros C, Lima G. Segurança do estudo eletrofisiológico em centro de referência [resumo]. *Rev Soc Cardiol RS* 1998;7:47.
- Zimmerman L, Moreira A. Holter solicitado por cardiologista apresenta melhor correlação sintoma-evento [resumo]. *Reblampa* 1999;12:227.
- Zimmerman L, Medeiros C, Ribeiro JP. Registradores de eventos: uma alternativa para esclarecimento de sintomas de provável origem cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1998;70:187-91.
- Silva Fo MA, Schirmer M, Medeiros C, Zimmerman L. Quality of electrocardiogram tracings transmission is the same using conventional or cellular telephones [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(suppl C):348C.
- Natale A, Newby K, Zimmerman L, et al. Nitroglycerin versus increasing dose of isoproterenol during head-up tilt testing in subjects older than 60 years of age with unexplained syncope [abstract]. *PACE* 1997;20:2-682.
- Natale A, Beheiry S, Tomassoni G, et al. Randomized placebo controlled assessment of midodrine in the treatment of neurocardiogenic syncope [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Suppl A):269.
- Natale A, Tomassoni G, Leonelli F, et al. Outcome of patients with cardioinhibitory syncope refractory to medications: pacing versus fluid therapy [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:2.
- Stein R, Moraes R, Cavalcanti A, Ferlin E, Zimmerman L, Ribeiro JP. Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic modulation. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:155-7.

## TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO E CARDIOPATIA

### *SLEEP BREATHING DISORDERS AND CARDIAC DISEASE*

Denis Martinez, Sandro Cadaval Gonçalves, Flávio Danni Fuchs

#### RESUMO

Acumularam-se evidências da associação entre transtornos respiratórios do sono (TRS), mais especificamente a síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono (SAHOS), e cardiopatias. Entretanto, a multiplicidade de pontos ainda por esclarecer torna este tópico atraente como área de pesquisa. Neste artigo, revisam-se os principais TRS e seu papel na hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, nas arritmias, na cardiopatia isquêmica e na insuficiência cardíaca congestiva. Descrevem-se, também, as linhas de pesquisa sobre TRS em andamento no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O consenso das instituições internacionais que analisam a evidência existente é de que os TRS devem ser insistentemente investigados em pacientes com cardiopatia, principalmente nos casos com roncar no sono, relato de apnéias e sonolência excessiva diurna. O diagnóstico de TRS, em larga escala, entre pacientes com cardiopatias, provavelmente evoluirá para métodos portáteis, facilmente utilizáveis. No presente, não existiriam recursos instalados para realizar polissonografia em todos os casos de enfermidades cardíacas com suspeita de TRS. A eficácia do tratamento da SAHOS como abordagem preventiva e terapêutica nas cardiopatias permanece como importante dúvida.

**Unitermos:** Síndrome das apnéias obstrutivas do sono, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão arterial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia.

#### ABSTRACT

There is mounting evidence of the association between sleep breathing disorders (SBD), more specifically the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, and cardiac diseases. However, the multiplicity of points to be clarified makes this topic attractive as a research area. In this article, we review the main SBD and their role in the systemic and pulmonary arterial hypertension, arrhythmias, ischemic coronary disease, and congestive heart failure. We also describe the research topics on SBD currently under investigation in the cardiology service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

The consensus of international institutions that analyze the existing evidence is that SBD should be constantly investigated in patients with cardiac diseases, mainly in those who snore, report apneas and experience excessive daytime sleepiness. Large scale diagnosis of SBD in patients with cardiac conditions will probably progress towards easily usable portable methods. At the present time, there are no installed facilities to provide polysomnography to all cases of cardiac diseases with suspected SBD. The efficacy of treating SBD as a preventive and therapeutic approach to cardiac diseases is still a considerable doubt.

**Key words:** Obstructive sleep apnea syndrome, systemic hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, arrhythmia.



## INTRODUÇÃO

Tecidos com grande demanda de energia, como cérebro e músculos, produzem ATP a uma taxa menor do que consomem e necessitam de períodos de menor gasto energético (1) para repor estoques de glicogênio (2) e ATP (3), que ocorrem durante o sono. O sono também é a principal oportunidade de restauração para o coração, quando o aumento do tono parassimpático reduz a frequência cardíaca e a pós-carga (4). Os distúrbios do sono, entretanto, interferem no repouso cardíaco e trazem conseqüências que vêm sendo elucidadas.

Em 2001, o *Sleep Heart Health Study*, patrocinado pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute*, acompanhando mais de 6 mil pessoas desde 1995, relatou com base nos dados transversais que desfechos cardiovasculares estão associados a apnéias do sono (5).

Em 2003, o sétimo relatório do *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-7) (6) listou as apnéias do sono em primeiro lugar entre as nove causas identificáveis de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Em 2004, comitê do *National Heart, Lung, and Blood Institute* propôs linhas de pesquisa para o futuro e concluiu que corrigir os déficits de conhecimento sobre as conseqüências das apnéias do sono nas cardiopatias terá profunda repercussão no cuidado dos indivíduos com ambas as condições (7).

O volume de conhecimento sobre sono e coração aumenta constantemente, mas as principais dúvidas ainda não foram respondidas. Portanto, a área de pesquisa é promissora (8).

No presente artigo, descreve-se a relação dos transtornos respiratórios do sono (TRS) com as cardiopatias, além de delinear os projetos em andamento de nossa linha de pesquisa “Conseqüências cardiovasculares dos TRS”.

## TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Os TRS podem ser de causa central – dependente do comando do sistema nervoso central – ou obstrutiva, envolvendo alterações sono-dependentes no nível da faringe, que podem variar desde o simples aumento da resistência das vias aéreas superiores e o roncar no sono até a presença de marcada hipoxemia causada por hipopnéias, apnéias e hipoventilação alveolar. Esses eventos de perturbação respiratória são interrompidos com o despertar do paciente, que permite o retorno da ventilação e a normalização do oxigênio no sangue arterial. Por isso, os transtornos obstrutivos, além de cau-

sar aumento do trabalho respiratório, levam à fragmentação do sono. Sono fragmentado resulta em sensação de sonolência diurna excessiva, fadiga, diminuição da libido, cefaléia e distúrbios de humor ou de ansiedade, dificuldade de concentração, irritabilidade e apatia (9,10). As conseqüências mais temidas são as cardiovasculares: HAS e pulmonar, arritmias, acidentes vasculares encefálicos e cardiopatia isquêmica. Entre os mecanismos para desenvolvimento de cardiopatia, destacam-se o aumento do tono simpático (11) e o estresse oxidativo decorrente dos episódios repetitivos de hipoxemia-reoxigenação (12).

A síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono (SAHOS) combina o achado de mais de cinco apnéias ou hipopnéias por hora de sono com sintomas de sono perturbado, em geral, sonolência diurna. Sua prevalência, em diferentes países e populações, varia de 1 a 10% dos adultos, com o dobro da frequência em homens (6,13).

A obstrução parcial da via aérea, sem que ocorra apnéia, configura a chamada síndrome de resistência das vias aéreas superiores (SRVAS), que tem sido considerada estágio inicial na evolução da SAHOS. A prevalência em homens e mulheres é semelhante, e a média de idade dos pacientes é em torno de 30 anos (14). Apesar de sua menor repercussão sobre o processo respiratório, a SRVAS também parece estar associada com alterações no controle da pressão arterial (PA) sistêmica (15).

Em trabalhadores com idade entre 30 e 60 anos, foi observada prevalência de TRS – definido como mais de cinco apnéias e hipopnéias (AH) por hora de sono – de 9% em mulheres e de 24% em homens. Esse estudo, citado mais de 1.600 vezes na literatura, mostrou que 2% das mulheres e 4% dos homens apresentavam, além de 5 AH/hora, sonolência excessiva diurna, preenchendo o critério para diagnóstico de SAHOS (16).

A SAHOS pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas seu pico de incidência situa-se entre os 50 e 60 anos de idade (17). O sexo masculino é duas vezes mais acometido do que o feminino, provavelmente por razões anatômicas e funcionais, principalmente relacionadas à distribuição da gordura corporal (18). A SAHOS em mulheres ocorre mais no período pós-menopausa, sugerindo influência hormonal na fisiopatologia do colapso da faringe durante o sono (19).

## AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM SUSPEITA DE TRS

Atualmente, a investigação dos TRS em pacientes com cardiopatia permanece desvinculada da

rotina clínica. Em todo o mundo, apenas pequena parcela dos pacientes com SAHOS têm sido devidamente diagnosticada (20), apesar das crescentes evidências da associação entre TRS e afecções cardiovasculares, que culminaram, por exemplo, na inclusão das apnéias do sono como primeira causa de hipertensão no JNC-7. O Serviço de Cardiologia do HCPA é um dos raros que dispõem de monitores de polissonografia portátil para quantificar os TRS. Mudar esse cenário inclui iniciativas como o presente artigo.

### Diagnóstico clínico

O diagnóstico da SAHOS pode ser feito com base nos achados clínicos. As queixas mais comuns dos pacientes são sonolência diurna, sono não-reparador e insônia de manutenção do sono. Os familiares que convivem com o paciente queixam-se do roncar noturno e percebem as pausas respiratórias.

A entrevista clínica estruturada com a finalidade de identificar pacientes que devam ser investigados por meio de polissonografia é ferramenta útil e pode ser utilizada por qualquer profissional (21).

Alguns questionários têm sido testados, inclusive em nosso meio (22). A Escala de Sonolência de Epworth foi validada e, em estudos com polissonografia, mostrou relação entre o escore aferido pelo questionário e o distúrbio do sono diagnosticado (23,24). A escala alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10.

O Questionário de Berlim é outro instrumento utilizado para a identificação de pacientes com probabilidade elevada de apresentarem apnéia do sono. São avaliados o grau de ronco, sonolência diurna ou fadiga, presença de obesidade e de hipertensão. Sua sensibilidade na identificação de casos, em nível primário, é de 86% para detectar SAHOS definida por índice de apnéias e hipopnéias (IAH) maior do que 5 AH/hora (25).

### Polissonografia

A polissonografia é o padrão áureo para o diagnóstico. O exame exige que o paciente passe a noite em laboratório do sono (19,26). Nesse exame, se registra eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma, permitindo estagiar o sono. Adicionalmente, armazenam-se os dados de eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo e movimentos torácicos e abdominais, que, juntamente com a saturação de oxigênio, revelam o desempenho respiratório e quantificam o número de AH durante o sono.

Define-se apnéia como a interrupção completa do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, e hipopnéia como a redução de 50% do fluxo aéreo acompanhada de dessaturação da hemoglobina ou de evidência de despertar no eletroencefalograma (26). AH diferem quanto ao grau de obstrução da faringe, mas têm fisiopatologia e impacto clínico semelhantes (27).

No diagnóstico de TRS, a variável mais valorizada é o IAH, que é determinado dividindo o número total de episódios de AH pelo número de horas de sono. Considera-se o IAH normal até 5 AH/hora. Se o IAH estiver entre 5 e 15 AH/hora, o caso será considerado leve; IAH entre 16 e 30 AH/hora, moderado; e acima de 30 AH/hora, acentuado (27).

### Outros métodos

Em centros onde a polissonografia não é facilmente disponível, a utilização de monitores portáteis para a identificação de pacientes com SAHOS pode ser útil e tornar mais precoce o diagnóstico (19). O simples registro da oximetria por toda a noite já apresenta acuidade suficiente para permitir a identificação de apnéias (28). Monitores portáteis podem ser utilizados em hospital, laboratório do sono e domicílio. Os diferentes tipos de monitores portáteis variam basicamente pelo número de variáveis registradas: movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, roncar, frequência cardíaca, oximetria de pulso e posição do paciente. O emprego de monitores que avaliam pelo menos quatro variáveis simultaneamente se torna freqüente para triagem, mas ainda não substitui a polissonografia (29).

Atualmente, o nosso grupo está investigando a acurácia diagnóstica de monitores portáteis de polissonografia. O objetivo de nosso estudo, já em andamento, com aproximadamente 100 casos estudados, é tornar o diagnóstico de apnéias do sono mais acessível. Até o final do estudo, 200 pacientes referidos para diagnóstico de SAHOS serão submetidos, simultaneamente, a polissonografia e a monitorização portátil no laboratório do sono. Nas 24 a 48 horas subsequentes, repetirão a monitorização portátil em seus domicílios. Dessa forma, será possível avaliar o desempenho do método em relação ao padrão áureo, a polissonografia, dentro e fora do laboratório do sono. Os parâmetros de prática para a monitorização portátil foram definidos conjuntamente pela *American Thoracic Society*, o *American College of Chest Physicians* e a *American Academy of Sleep Medicine* (ATS/ACCP/AASM). O comitê considerou os equipamentos disponíveis para monitorização domiciliar incapazes de incluir ou afastar o diagnóstico de SAHOS (30). Nosso projeto corrige

diversos defeitos metodológicos apontados pelo comitê ATS/ACCP/AASM nas publicações anteriores sobre monitorização portátil e deverá representar valioso subsídio aos esforços internacionais de facilitar o diagnóstico de SAHOS.

## CONSEQÜÊNCIAS CARDIOVASCULARES DOS TRS

### HAS

Demonstram-se prevalências de até 50% de SAHOS em hipertensos (31), contrastando com a prevalência na população geral, de 2% nas mulheres e 4% nos homens. Esses números, em hipertensos resistentes, chegam até 88% (32-34).

A associação entre HAS e SAHOS foi inicialmente considerada ambígua por existirem numerosos traços comuns entre os pacientes com hipertensão e os com SAHOS. Idade, obesidade e consumo de álcool eram fatores citados como causas potenciais das duas condições, confundindo, portanto, eventual relação de causa e efeito (35).

As primeiras evidências datam da década de 80. Lavie et al., estudando 50 hipertensos de ambos os sexos, com idades entre 30 e 60 anos, encontraram SAHOS em 26% (36). Fletcher et al., comparando 46 hipertensos com 34 controles, encontraram IAH maior que 10 AH/hora em 30% dos hipertensos, contra 7% dos controles (37).

Na década de 90, surgiram os primeiros estudos populacionais, nos quais se controlaram fatores como sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Estudo realizado em 147 servidores públicos do estado de Wisconsin diagnosticou SAHOS em 53 indivíduos. No grupo com SAHOS, 36% eram hipertensos, comparados com 13% no grupo dos roncadores sem SAHOS e 7% no grupo dos não-roncadores sem SAHOS. A maior prevalência de HAS em pacientes com SAHOS era independente de idade, obesidade e sexo (38).

O maior estudo transversal sobre este assunto realizado até o momento utilizou dados da avaliação basal do *Sleep Heart Health Study*, com 6.132 pessoas acima de 40 anos. Na amostra, observou-se prevalência de HAS diretamente proporcional ao IAH, controlada para potenciais fatores de confusão, como idade, sexo, fumo, álcool e obesidade (39).

Outro estudo transversal, com 2.677 pacientes, demonstrou significativa associação entre SAHOS e HAS. Por regressão logística múltipla, ajustada para fatores de confusão conhecidos, identificou-se que o risco de HAS aumenta 11% para cada aumento de 10 pontos no IAH (40).

O gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) apresenta polimorfismo de inserção/deleção (I/D) que afeta sua função e o controle da PA sistêmica. Indivíduos com genótipo DD têm o dobro de atividade da ECA circulante e parede posterior do ventrículo esquerdo significativamente mais espessa (41). Em 1.100 indivíduos da coorte de Wisconsin, o polimorfismo I/D não se associa com a prevalência de roncar ou apnéias, mas interage com os TRS para determinar o risco de hipertensão. Os autores propõem que, para o alelo D aumentar substancialmente o risco de HAS, deve coexistir algum grau de TRS. O polimorfismo explica a associação de HAS com TRS apenas parcialmente, pois os pacientes com IAH maior que 30 AH/hora têm HAS com qualquer genótipo da ECA (42).

Nosso grupo está finalizando estudo em que a PA sistêmica foi avaliada por monitorização ambulatorial da PA (MAPA). Os dados preliminares demonstram correlação da queda de oxigênio durante as apnéias com a carga pressórica noturna, mas não diurna. A carga pressórica diurna se correlaciona apenas com o IMC.

No Ambulatório de Hipertensão do HCPA, estamos finalizando também estudo que compara a prevalência de TRS medida através de monitores portáteis de variáveis ventilatórias em hipertensos controlados e resistentes. Os dados preliminares estão mostrando percentagem elevada de TRS em ambos os grupos, sugerindo pouca importância da distinção entre hipertensão resistente ou não para prever a existência de TRS.

A análise conjunta desses estudos demonstra associação direta e independente entre SAHOS e HAS, o que levou os membros do JNC-7 a destacar as apnéias do sono entre as causas identificáveis de HAS.

### Hipertensão arterial pulmonar

A cada apnéia, à medida que a saturação de oxigênio cai, a pressão na artéria pulmonar sobe. Restabelecida a ventilação, ao final da apnéia, a pressão retorna ao normal, e, aparentemente, em longo prazo, a SAHOS repercute pouco sobre a circulação pulmonar, certamente menos do que sobre a sistêmica. Pensava-se o contrário na década de 70, quando iniciou o estudo da SAHOS, e só se conheciam os casos extremamente graves, chamados de "pickwickianos" (43).

Na maioria dos casos em que se encontra pressão elevada na artéria pulmonar, no repouso ou em exercício, o aumento se deve a pressão elevada no átrio esquerdo, e não a aumento da resistência vascular pulmonar (44).

Nosso grupo investiga pacientes com SAHOS grave, com IAH maior que 50 AH/hora, através de ecocardiograma, em busca de alterações do ventrículo

direito que reflitam hipertensão arterial pulmonar. Entre mais de 80 pacientes estudados até o momento, apenas um teve o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar (45). Entretanto, 61% dos casos tinham alterações relativas ao ventrículo esquerdo, como disfunção diastólica (25%), hipertrofia (21%), dilatação (6%) e redução da fração de ejeção (7%). Os achados mostram percentagens que não diferem estatisticamente entre hipertensos e não-hipertensos, sugerindo que a SAHOS sobrecarrega o ventrículo esquerdo durante a noite, e que essa sobrecarga altera as medidas ecocardiográficas, mesmo sem que o paciente tenha desenvolvido HAS sustentada.

### Arritmias

Bradycardia e pausas sinusais são comuns durante o sono, principalmente em jovens (46). Os TRS, porém, podem alterar a perspectiva de benignidade. Análise dos atestados de óbitos de 112 pacientes com SAHOS mostrou 46% das mortes súbitas cardíacas no horário entre meia-noite e 6 horas da manhã, contra 21% das mortes das pessoas sem SAHOS. O risco de morte súbita cardíaca para o paciente com SAHOS aumenta proporcionalmente com o aumento do IAH (47).

Em pacientes de alto risco, com desfibrilador implantável e com fração de ejeção reduzida, avaliados através de polissonografia e holter simultâneos, o grupo com apnéias apresentou quatro vezes mais arritmias ventriculares durante o tempo que duram as apnéias do que fora dos períodos de apnéia (48).

Ainda não se documentaram claramente os casos em que arritmias graves desencadeadas por apnéias durante o sono tenham levado à morte. O vínculo entre morte súbita e apnéias ainda é inferido indiretamente. As arritmias associadas com a SAHOS são relativamente benignas (49), e talvez seu principal valor seja alertar o médico que analisa o ECG de 24 horas para a existência de SAHOS (50).

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca destaca-se como ferramenta para quantificar o efeito das apnéias sobre o controle cronotrópico. Nosso grupo iniciou trabalho em que serão utilizados mapas tridimensionais de retorno para demonstrar possível alteração do tono simpático na SAHOS. Os primeiros casos estudados com holter de 24 horas sugerem que quanto mais grave a SAHOS, menor a variabilidade diurna da frequência cardíaca.

### Cardiopatía isquêmica

Na análise transversal da coorte do *Sleep Heart Health Study*, observa-se ligeiro aumento do risco (27%)

para coronariopatía nos indivíduos do quartil mais alto de IAH, com IAH maior que 11 AH/hora (7). Acreditam os autores que, no desenrolar do estudo, a análise longitudinal torne essa associação mais robusta.

A maioria dos casos de angina noturna apresenta apnéias do sono (51). Na mesma linha, observou-se isquemia silenciosa, na forma de infradesnívelamento do segmento ST, durante apnéias obstrutivas em indivíduos com coronariopatía (52), mas também em alguns sem doença isquêmica (53).

Em modelos animais, apnéias provocam isquemia miocárdica, mesmo sem que ocorra hipoxemia, mas apenas se as coronárias forem previamente estreitadas (54). Considera-se, portanto, que as apnéias causam isquemia por aumentar a demanda de oxigênio do miocárdio além do limite que as coronárias suprem, e não pela hipoxemia.

Vários fatores de risco para cardiopatía isquêmica são agravados pela SAHOS. Além do maior fator de risco, a HAS, os TRS agravam estresse oxidativo (12), síndrome metabólica (55) e disfunção endotelial (56). Até o presente, desfechos primários, como morte ou internação em unidade coronariana, são desconhecidos.

Nosso grupo planeja coletar dados sobre a função endotelial em dois grupos de hipertensos com e sem apnéias, da população que frequenta o Ambulatório de Hipertensão do HCPA. Os pacientes serão emparelhados por sexo, idade e IMC. A função endotelial será estimada pela medida ecográfica do diâmetro da artéria braquial, antes e depois de 5 minutos de isquemia do antebraço (vasodilatação endotélio-dependente) e antes e após uso de nitrato (vasodilatação endotélio-independente).

### Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Por sua relevância e pela carência de opções terapêuticas eficazes, a ICC é objeto de intensa pesquisa. Se comprovada a associação da ICC com apnéias do sono, seriam contemplados novos paradigmas no diagnóstico, prevenção e tratamento da ICC. O achado de mais de 10 AH/hora está associado a um risco 2,4 vezes maior de ter ICC, independente de outros fatores de risco conhecidos (7).

O modelo canino de apnéias obstrutivas do sono, desenvolvido pelo grupo de Eliot Phillipson (57), na Universidade de Toronto, foi empregado para testar o efeito das apnéias sobre o desempenho da função do ventrículo esquerdo. Após 3 meses de exposição a apnéias, os cães mostraram queda na fração de ejeção de 58 para 51% (58).

Revisões recentes citam problemas que as apnéias do sono adicionam ao quadro de ICC, como, por exemplo: aumento do tono simpático, necrose e apoptose de

miócitos, dessensibilização dos receptores betaadrenérgicos, arritmogênese e aumento de mortalidade (59).

A respiração de Cheyne-Stokes, associada a maior mortalidade por ICC, está mais diretamente relacionada aos mecanismos das apnéias centrais. Bradley & Floras revisaram as implicações das apnéias centrais na ICC, tema que foge ao escopo dessa revisão, mas é de extremo interesse para o entendimento das interfaces fisiológicas e fisiopatológicas entre funções cardíacas, respiratórias e sono (60).

### O TRATAMENTO DA SAHOS E AS CARDIOPATIAS

O tratamento da SAHOS auxilia no controle de vários fatores de risco cardíaco, inclusive da HAS, constituindo indício adicional de relação causa/efeito entre SAHOS e cardiopatia. O problema, porém, tem sido tratar a SAHOS.

A síndrome resulta de numerosos processos anatômicos e fisiopatológicos, o que torna difícil estabelecer fórmula terapêutica única que contemple todos os casos (18). O tratamento da SAHOS encontra-se em seus primórdios, estágio em que não se concebe a cura da doença, apenas seu controle; em que se depende muito das características individuais do paciente e da sua adaptação e adesão ao tratamento.

O manejo da SAHOS com uso de aparelho de CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas ou *continuous positive airway pressure*) é a forma de tratamento mais eficaz e está bem estabelecido na literatura (61). Na maioria dos casos em que o paciente aceita o tratamento e adere ao uso do aparelho, os sintomas revertem.

Estudo observacional avaliou 168 pacientes com SAHOS, seguidos por 5 anos, comparando desfechos clínicos entre os que toleraram (107 pacientes) e os que não toleraram (61 pacientes) o tratamento com aparelho de CPAP. Embora a gravidade da SAHOS fosse maior nos que aderiram ao tratamento, esses apresentaram menor mortalidade total (7 contra 15%) e menor mortalidade cardiovascular (2 contra 15%) em relação aos não-tratados (62).

Nosso grupo acompanhou 110 pacientes do sexo masculino, residentes em Porto Alegre, com SAHOS por, em média, 9 anos (63). Os resultados indicam que os pacientes tratados clinicamente, inclusive com aparelho de CPAP, têm mortalidade significativamente inferior à dos pacientes que não receberam qualquer tratamento no período (figura 1).

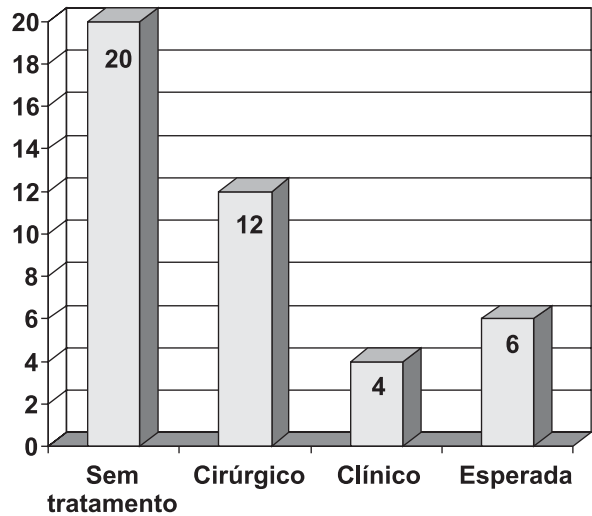


Figura 1. Percentagem de óbitos nos pacientes sem tratamento, tratados com cirurgia da orofaringe e clinicamente, inclusive com CPAP, comparada com a percentagem de óbitos esperada no período de 9 anos, em Porto Alegre, para população masculina de idade comparável.

Em 118 pacientes com SAHOS, randomizados para receber aparelho de CPAP ajustado com nível terapêutico de pressão nas vias aéreas ou com nível subterapêutico, como placebo, durante 1 mês, houve queda significativa da PA média nas 24 horas de 2,5 mmHg no grupo que recebeu níveis terapêuticos e elevação de 0,8 mmHg no grupo-controle. O efeito sobre a PA foi semelhante nos pacientes com e sem HAS e mais intenso naqueles com SAHOS mais acentuada (64).

Em estudo semelhante, 60 pacientes com SAHOS, a maioria hipertensos, foram randomizados para receber aparelho de CPAP ajustado em nível de pressão terapêutico ou subterapêutico, como placebo, por período de 9 semanas. Houve significativa redução da PA média em 10,5 mmHg (-18,5 a -2,4;  $p = 0,01$ ) no grupo tratado em relação ao controle, os quais não apresentaram queda pressórica.

Apesar de, aparentemente, a hipertensão arterial pulmonar não representar problema na SAHOS, existe evidência de redução da pressão na artéria pulmonar de 17 para 14 mmHg, com uso de aparelho de CPAP por 4 meses (65). Note-se, entretanto, que esses são níveis normais de pressão pulmonar, e que os benefícios derivados dessa melhora são desconhecidos.

O grupo de Toronto, liderado por Douglas Bradley, mostrou aumento na fração de ejeção de 12 pacientes com ICC (fração de ejeção menor que 45%) que usaram aparelho de CPAP durante um mês. A fração de ejeção aumentou de 25 para 34% nesses 12 ca-

sos. Não se observaram mudanças nos 12 pacientes usados como controles que continuaram recebendo tratamento clínico (66). Estudo que planejava estudar 408 pacientes, randomizados, metade para receber tratamento clínico e metade para receber tratamento clínico e uso de CPAP, o CANPAP (*Continuous Positive Airway Pressure for Heart Failure Patients with central Sleep Apnea*), foi interrompido após 258 casos, pois mudanças na terapia médica da ICC reduziram a taxa dos desfechos de modo a tornar o estudo sem poder para mostrar diferenças entre os tratamentos. Os resultados do CANPAP detalham a melhora da fração de ejeção, tolerância ao exercício, tono simpático e sintomas de TRS (67).

Em casos de cardiopatia isquêmica, tratamento com aparelho de CPAP reduz o número de episódios de infradesnívelamento de ST e os sintomas de angina noturna, além de melhorar alguns desfechos intermediários, como a função endotelial (68).

Ainda não se resolveram as dúvidas quanto à indicação de tratamento da SAHOS na abordagem das doenças cardíacas, principalmente quanto a desfechos como mortalidade. Até o momento desta publicação, o tratamento da SAHOS está indicado para controlar a sonolência e os demais sintomas próprios dos TRS, com definida melhora na qualidade de vida dos pacientes. Por ora, auxílio no quadro da cardiopatia ocorrerá como benefício colateral.

## CONCLUSÃO

A associação entre SAHOS e cardiopatias está bem estabelecida, com base em estudos epidemiológicos e fisiopatológicos em modelos animais e em humanos. Os TRS devem ser insistentemente investigados em pacientes com afecções cardíacas que apresentam roncar no sono, relato de apnéias e sonolência excessiva diurna.

Identificar em larga escala, entre pacientes com enfermidades cardíacas, indivíduos portadores de TRS através de métodos portáteis, mais facilmente utilizáveis, permanece sendo um desafio. No presente, não existiriam recursos instalados para realizar polissonografia em todos os casos de enfermidades cardíacas.

As dúvidas com respeito à eficácia do tratamento da SAHOS como abordagem preventiva e terapêutica em hipertensão arterial e cardiopatias persistem. Algumas destas questões são objeto de investigação em linha de pesquisa sobre TRS, cardiopatia e hipertensão em desenvolvimento no Serviço de Cardiologia do HCPA.

## REFERÊNCIAS

1. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003;254:6-12.
2. Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci* 2002;22(13):5581-7.
3. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004;73:379-96.
4. Verrier RL, Harper RM, Hobson JA. Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. Pp. 192-202.
5. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
6. Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
7. Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951-7.
8. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-65.
9. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187-97.
10. Martinez D. In: Palombini BC, Porto NS, Araujo E, Godoy DV. *Doenças das vias aéreas: uma visão clínica integradora (viaerologia)*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. Pp. 435-8.
11. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-9.
12. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
13. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360(9328):237-45.
14. Bao G, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome – one decade later. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:461-7.

15. Guilleminault C, Stoohs R, Shiomi T, Kushida C, Schnittger I. Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension. *Chest* 1996;109(4):901-8.
16. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993;328:1230-5.
17. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
18. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-8.
19. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347:498-504.
20. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997;10:1319-25.
21. Ross SD, Sheinrait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23:519-32.
22. Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na monitorização ambulatorial de pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:21-4.
23. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
24. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15:376-81.
25. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
26. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360(9328):237-45.
27. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
28. Series F, Kimoff RJ, Morrison D, et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127:1507-14.
29. Stoohs R, Guilleminault C. MESAM 4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;101:1221-7.
30. ATS/ACCP/AASM Taskforce Steering Committee. Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1160-3.
31. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
32. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-5.
33. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
34. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Resp J* 2003;21:241-7.
35. Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002;6(3):157-73.
36. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-6.
37. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-5.
38. Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-8.
39. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
40. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;320:479-82.
41. Busjahn A, Knoblauch H, Knoblauch M, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms, plasma levels, cardiac dimensions: a twin study. *Hypertension* 1997;29:165-70.
42. Lin L, Finn L, Zhang J, Young T, Mignot E. Angiotensin-converting enzyme, sleep-disordered breathing, and hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1349-53.
43. Podszus T, Bauer W, Mayer J, Penzel T, Peter JH,

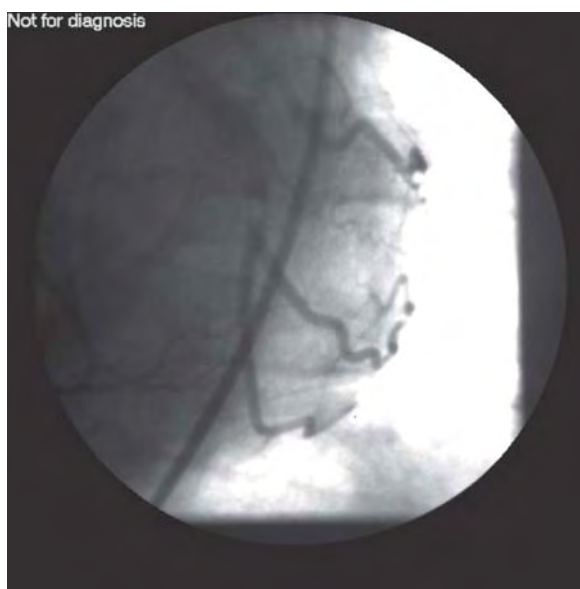
- von Wichert P. Sleep apnea and pulmonary hypertension. *Klin Wochenschr* 1986;64:131-4.
44. Hetzel M, Kochs M, Marx N, et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung* 2003;181(3):157-66.
  45. Martinez D, Lenz MC. Daytime left ventricular dysfunction measured echographically in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1997;112:50S.
  46. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:390-5.
  47. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.
  48. Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest* 2002;122:558-61.
  49. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004;90:347-52.
  50. Adlakha A, Shepard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 1998;2:45-60.
  51. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995;345:1085-7.
  52. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744-9.
  53. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-5.
  54. Scharf SM, Graver LM, Balaban K. Cardiovascular effects of periodic occlusions of the upper airways in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:321-9.
  55. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211-24.
  56. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:354-60.
  57. Kimoff RJ, Makino H, Horner RL, et al. Canine model of obstructive sleep apnea: model description and preliminary application. *J Appl Physiol* 1994;76:1810-7.
  58. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888-96.
  59. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
  60. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
  61. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001106.
  62. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.
  63. Martinez D, Knorst M, Reali JA. Outcome of treated and untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;102:129S.
  64. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-10.
  65. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:152-8.
  66. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
  67. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.
  68. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348-53.



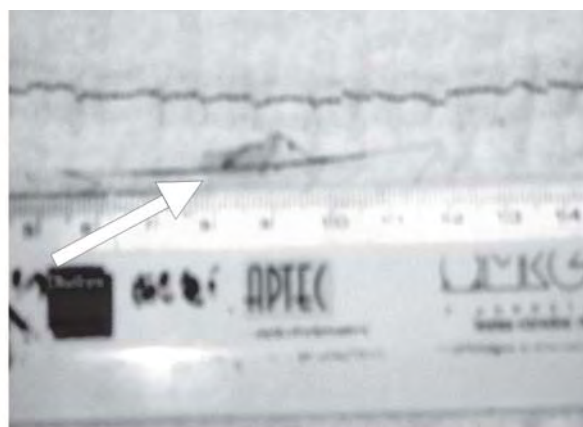
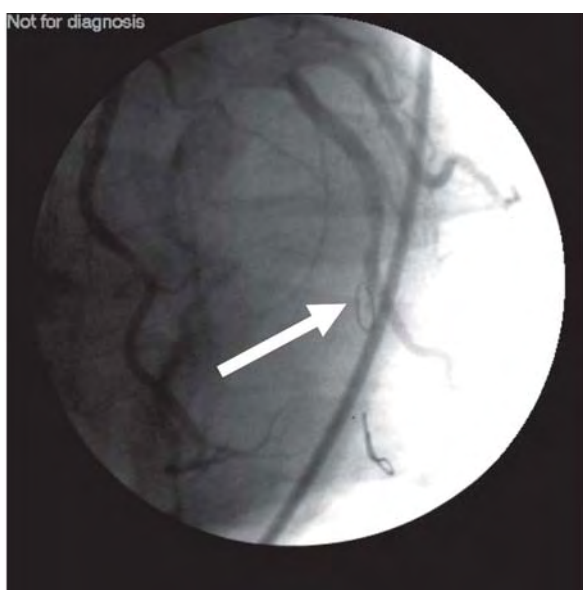
CASO DA UNIDADE DE HEMODINÂMICA DO SERVIÇO DE  
CARDIOLOGIA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

CASE TREATED AT THE HEMODYNAMIC UNIT, CARDIOLOGY SERVICE,  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Marco Wainstein



*Figura 1.* Paciente em tratamento para endocardite bacteriana apresenta infarto agudo do miocárdio lateral com supradesnível do ST. Na angiografia, foi evidenciada a presença de defeito de enchimento na coronária circunflexa compatível com êmbolo séptico (seta).



*Figura 2.* Colocado filtro de proteção distal (seta) e implantado stent. Na retirada do filtro, material trombótico foi obtido e enviado para exame bacteriológico.



*Figura 3. Resultado final: stent implantado com fluxo normal na coronária circunflexa.*

## PRÊMIO NOBEL: O CRIADOR, O PRÊMIO E OS LAUREADOS

Rosa Lúcia Vieira Maidana, Lucas Ávila Chagas, Sandra Pinho Silveiro

### O CRIADOR

Alfred Nobel (figura 1) nasceu em Estocolmo, Suécia, em 21 de outubro de 1833. Aos 16 anos, já tinha formação em química e completou sua especialização na França. Nobel trabalhou inicialmente no aperfeiçoamento da nitroglicerina líquida, na fábrica instalada pelo seu pai, um inventor autodidata, em São Petersburgo. Aos 26 anos, regressou à Suécia, e um acidente com a nitroglicerina matou um de seus irmãos. Foi muito criticado, e o prefeito de Estocolmo negou-lhe a permissão para montar nova fábrica, e, assim, Nobel mudou-se para uma balsa. Aperfeiçoou a dinamite, desenvolveu a nitroglicerina gelatinizada, ainda mais potente, e tornou-se mais tarde um magnata do petróleo. Nobel fez grande fortuna com seus inventos, mas teve a decepção de vê-los utilizados com fins bélicos. Escreveu poesia e drama e chegou a pensar em se tornar escritor. Idealista e consciente dos perigos que envolvia o uso indevido de sua invenção, sempre apoiou os movimentos em prol da paz.

Interessava-se pelos explosivos, mas também por outros inventos na área de química, como a borracha sintética e a seda artificial. Durante toda a sua vida, patenteou 355 inventos.

A concepção dos prêmios ocorreu quando, em decorrência da morte do irmão, um jornal publicou o obituário de Alfred Nobel por engano, acreditando que fora ele a falecer. O jornal o descreveu como um homem que tornava possível matar mais pessoas mais ra-



Figura 1. Alfred Nobel.

pidamente. Naquele momento, Nobel percebeu que não era assim que desejava ser lembrado.

O Prêmio Nobel é atribuído às pessoas que fizeram pesquisas importantes, inventaram técnicas pioneiras ou deram contribuições destacadas à sociedade. A premiação é realizada anualmente em Estocolmo, Suécia, no dia 10 de dezembro, aniversário da morte de Alfred Nobel.

A primeira cerimônia ocorreu no Conservatório Real de Estocolmo, em 1901. O prêmio consiste em uma medalha de ouro (figura 2), um diploma com a citação da condecoração e uma soma em dinheiro que varia de acordo com os rendimentos da Fundação Nobel, algo em torno de 10 milhões de coroas suecas (mais de 1 milhão de dólares). A idéia original era permitir que as pessoas laureadas continuassem a trabalhar e pesquisar, sem pressões financeiras, estimulando os possíveis candidatos a novos esforços.

### O PRÊMIO

O prêmio pode ser ganho individualmente ou repartido entre até três pessoas, ou pode não ser concedido em determinado ano, o que permite a concessão de dois prêmios da mesma categoria no ano seguinte.

Os prêmios concedidos e os comitês responsáveis são:

- Física - Academia Sueca Real de Ciências;
- Química - Academia Sueca Real de Ciências;



Figura 2. Medalha de ouro do prêmio.

- **Fisiologia ou Medicina** - Instituto Real Sueco de Medicina e Cirurgia de Caroline;
- **Literatura** - Academia Sueca;
- **Paz** - Comitê designado pelo parlamento norueguês;
- **Ciências Econômicas** - Academia Sueca de Ciências (criado em 1968 em memória de Alfred Nobel).

Cada comitê envia convites aos meios científicos de vários países, solicitando a indicação de seus possíveis candidatos. As nomeações são estudadas e analisadas por especialistas.

Os trabalhos premiados em medicina nos mostram o aparecimento de novas drogas (quadro 1), como a insulina (1923), as sulfas (1939), a penicilina (1945), a cortisona (1950) e também o desenvolvimento de técnicas revolucionárias, desde os primeiros progressos significativos em sutura vascular e transplantes cirúrgicos de órgãos (1912) até o aparecimento do eletrocardiograma (1924) e os últimos avanços da ressonância magnética (2003), ressaltando marcos fundamentais da pesquisa, como a determinação da estrutura molecular do DNA (1962).

**Quadro 1.** Laureados ao Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina

Ano	Laureados	País de origem da instituição	Pesquisa
2005	J. Robin Warren Barry Marshall	Austrália Austrália	Bactéria <i>Helicobacter pylori</i> e o seu papel na úlcera péptica e gastrite
2004	Richard Axel Linda B. Buck	EUA EUA	Receptores de odor e organização do sistema olfatório
2003	Paul C. Lauterbur Sir Peter Mansfield	EUA Reino Unido	Imagem com ressonância magnética
2002	Sydney Brenner H. Robert Horvitz John E. Sulston	EUA EUA Reino Unido	Regulação genética do desenvolvimento de órgãos e morte celular programada
2001	Leland H. Hartwell R. Timothy (Tim) Hunt Sir Paul M. Nurse	EUA Reino Unido Reino Unido	Reguladores-chave do ciclo celular
2000	Arvid Carlsson Paul Greengard Eric R. Kandel	Suécia EUA EUA	Transdução de sinal no sistema nervoso central
1999	Günter Blobel	EUA	Sinais intrínsecos de proteínas que governam seu transplante e localização na célula
1998	Robert F. Furchgott Louis J. Ignarro Ferid Murad	EUA EUA EUA	O óxido nítrico como molécula sinalizadora no sistema cardiovascular
1997	Stanley B. Prusiner	EUA	Príons - um novo princípio biológico de infecção
1996	Peter C. Doherty Rolf M. Zinkernagel	EUA Suíça	A especificidade de defesa imune mediada por célula
1995	Edward B. Lewis Christiane Nüsslein-Volhard Eric F. Wieschaus	EUA Alemanha EUA	O controle genético do desenvolvimento embrionário precoce
1994	Alfred G. Gilman Martin Rodbell	EUA EUA	Proteínas G e o papel dessas proteínas na transdução dos sinais das células
1993	Richard J. Roberts Phillip A. Sharp	EUA EUA	Os genes SPLIT
1992	Edmond H. Fischer	EUA	Fosforilação reversível de proteínas com mecanismo biológico regulatório
1991	Edwin G. Krebs Erwin Neher Bert Sakmann	EUA Alemanha Alemanha	Função de canais de íons nas células
1990	Joseph E. Murray E. Donnall Thomas	EUA EUA	Transplante de órgãos e células no tratamento de doenças humanas
1989	J. Michael Bishop Harold E. Varmus	EUA EUA	A origem celular de oncogenes retrovirais
1988	Sir James W. Black Gertrude B. Elion George H. Hitchings	Reino Unido EUA EUA	Princípios de tratamento medicamentoso

**PRÊMIO NOBEL: O CRIADOR, O PRÊMIO E OS LAUREADOS**

<b>Ano</b>	<b>Laureados</b>	<b>País de origem da instituição</b>	<b>Pesquisa</b>
1987	Susumu Tonegawa	EUA	O princípio genético de geração de diversidade de anticorpos
1986	Stanley Cohen	EUA	Fatores de crescimento
	Rita Levi-Montalcini	Itália	
1985	Michael S. Brown	EUA	Regulação do metabolismo do colesterol
	Joseph L. Goldstein	EUA	
1984	Niels K. Jerne	Suíça	Especificidade do desenvolvimento e controle do sistema imune e anticorpos monoclonais
	Georges J.F. Köhler	Suíça	
	César Milstein	Reino Unido	
1983	Barbara McClintock	EUA	Elementos genéticos móveis
1982	Sune K. Bergström	Suécia	Prostaglandinas e substâncias biologicamente ativas relacionadas
	Bengt I. Samuelsson	Suécia	
	John R. Vane	Reino Unido	
1981	Roger W. Sperry	EUA	Especialização funcional dos hemisférios cerebrais e processamento da informação no sistema viral
	David H. Hubel	EUA	
	Torsten N. Wiesel	EUA	
1980	Baruj Benacerraf	EUA	Estruturas geneticamente determinadas de espécie celular que regulam reações imunológicas
	Jean Dausset	França	
	George D. Snell	EUA	
1979	Allan M. Cormack	EUA	Desenvolvimento de tomografia computadorizada
	Godfrey N. Hounsfield	Reino Unido	
1978	Werner Arber	Suíça	Enzimas de restrição e sua aplicação a problemas de genética molecular
	Daniel Nathans	EUA	
	Hamilton O. Smith	EUA	
1977	Roger Guillemin	EUA	Produção de hormônios peptídeos cerebrais e o desenvolvimento de radioimunensaio de hormônios peptídeos
	Andrew V. Schally	EUA	
	Rosalyn Yalow	EUA	
1976	Baruch S. Blumberg	EUA	Novos mecanismos para a origem e disseminação de doenças infecciosas
	D. Carleton Gajdusek	EUA	
1975	David Baltimore	EUA	Interação entre vírus e material genético
	Renato Dulbecco	Reino Unido	
	Howard Martin Temin	EUA	
1974	Albert Claude	Bélgica	Organização estrutural e funcional da célula
	Christian de Duve	EUA	
1973	Karl von Frisch	Alemanha	Organização e elicitación de padrões de comportamento individual e social
	Konrad Lorenz	Áustria	
	Nikolaas Tinbergen	Reino Unido	
1972	Gerald M. Edelman	EUA	Estrutura química de anticorpos
	Rodney R. Porter	Reino Unido	
1971	Earl W. Sutherland, Jr.	EUA	Mecanismos de ação de hormônios
1970	Sir Bernard Katz	Reino Unido	Transmissores humorais nos terminais nervosos e os mecanismos de depósito, liberação e inativação
	Ulf von Euler	Suécia	
	Julius Axelrod	EUA	
1969	Max Delbrück	EUA	Mecanismos de replicação e estrutura genética dos vírus
	Alfred D. Hershey	EUA	
	Salvador E. Luria	EUA	
1968	Robert W. Holley	EUA	A interpretação do código genético e sua função na síntese protéica
	Har Gobind Khorana	EUA	
	Marshall W. Nirenberg	EUA	
1967	Ragnar Granit	Suécia	Os processos visuais primários fisiológicos e químicos do olho
	Haldan Keffer Hartline	EUA	
	George Wald	EUA	
1966	Peyton Rous	EUA	Vírus indutores de tumor e descobertas envolvendo o tratamento hormonal do câncer de próstata
	Charles Brenton Huggins	EUA	
1965	François Jacob	França	Controle genético de enzimas e síntese viral
	André Lwoff	França	
	Jacques Monod	França	
1964	Konrad Bloch	EUA	Mecanismo de regulação do metabolismo do colesterol e ácidos graxos
	Feodor Lynen	Alemanha	
1963	Sir John Carew Eccles	Austrália	Mecanismos iônicos envolvendo excitação e inibição nas porções periférica e central de membrana celular do nervo
	Alan Lloyd Hodgkin	Reino Unido	
	Andrew Fielding Huxley	Reino Unido	
1962	Francis Harry Compton Crick	Reino Unido	Estrutura molecular dos ácidos nucléicos e sua significância para a transferência de informação em substância viva
	James Dewey Watson	EUA	
	Maurice Hugh Frederick Wilkins	Reino Unido	

Ano	Laureados	País de origem da instituição	Pesquisa
1961	Georg von Békésy	EUA	O mecanismo físico de estimulação da cóclea
1960	Sir Frank Macfarlane Burnet	Austrália	Tolerância imunológica adquirida
	Peter Brian Medawar	Reino Unido	
1959	Severo Ochoa	EUA	O mecanismo da síntese biológica de ácido ribonucléico e desoxirribonucléico
	Arthur Kornberg	EUA	
1958	George Wells Beadle	EUA	Genes e eventos químicos definidos, recombinação genética, organização do material genético e organização da bactéria
	Edward Lawrie Tatum	EUA	
	Joshua Lederberg	EUA	
1957	Daniel Bovet	Itália	Comportamentos sintéticos que inibem a ação de certas substâncias corporais, especialmente no sistema vascular e músculo esquelético
1956	André Frédéric Cournand	EUA	Cateterismo cardíaco e alterações patológicas no sistema circulatório
	Werner Forssmann	Alemanha	
	Dickinson W. Richards	EUA	
1955	Axel Hugo Theodor Theorell	Suécia	Natureza e modo de ação das enzimas de oxidação
1954	John Franklin Enders	EUA	Capacidade do vírus da poliomielite crescer em culturas de vários tipos de tecidos
	Thomas Huckle Weller	EUA	
	Frederick Chapman Robbins	EUA	
1953	Hans Adolf Krebs	Reino Unido	Ciclo do ácido cítrico, descoberta da coenzima e sua importância no metabolismo intermediário
	Fritz Albert Lipmann	EUA	
1952	Selman Abraham Waksman	EUA	Estreptomicina, o primeiro antibiótico efetivo contra tuberculose
1951	Max Theiler	EUA	Combate à febre amarela
1950	Edward Calvin Kendall	EUA	Hormônios da córtex adrenal, sua estrutura e efeitos biológicos dos ácidos nucleicos e sua significância para transferência de informação em substância viva
	Tadeus Reichstein	Suíça	
	Philip Showalter Hench	EUA	
1949	Walter Rudolf Hess	Suíça	Organização funcional do intercerebro como um coordenador das atividades dos órgãos internos e valor terapêutico da leucotomia em certas psicoses
	Antonio C de A. Freire Egas Moniz	Portugal	
1948	Paul Hermann Müller	Suíça	Eficiência do DDT como veneno de contato contra vários artrópodos
1947	Carl Ferdinand Cori	EUA	Curso da conversão catalítica do glicogênio e papel dos hormônios da hipófise anterior no metabolismo da glicose
	Gerty Theresa Cori, née Radnitz	EUA	
	Bernardo Alberto Houssay	Argentina	
1946	Hermann Joseph Muller	EUA	Produção de mutações através de irradiação com raio X
1945	Sir Alexander Fleming	Reino Unido	Descoberta da penicilina e seu efeito em várias doenças infecciosas
	Ernst Boris Chain	Reino Unido	
	Sir Howard Walter Florey	Reino Unido	
1944	Joseph Erlanger	EUA	Funções altamente diferenciadas de fibras nervosas isoladas
	Herbert Spencer Gasser	EUA	
1943	Henrik Carl Peter Dam	Dinamarca	Vitamina K e natureza química da vitamina K
	Edward Adelbert Doisy	EUA	
1942	Prêmio alocado: 1/3 para o fundo principal e 2/3 para o fundo especial		
1941	Prêmio alocado: 1/3 para o fundo principal e 2/3 para o fundo especial		
1940	Prêmio alocado: 1/3 para o fundo principal e 2/3 para o fundo especial		
1939	Gerhard Domagk	Alemanha	Efeitos antibacterianos do Prontosil
1938	Corneille Jean François Heymans	Bélgica	Papel dos seios e mecanismos aórticos na regulação da respiração
1937	Albert von Szent-Györgyi Nagyrapolt	Hungria	Processos biológicos de combustão, especialmente vitamina C e catálise do ácido fumárico
1936	Sir Henry Hallett Dale	Reino Unido	Transmissão química dos impulsos nervosos
	Otto Loewi	Áustria	
1935	Hans Spemann	Alemanha	Efeito organizador no desenvolvimento embrionário
1934	George Hoyt Whipple	EUA	Terapia com fígado em casos de anemia
	George Richards Minot	EUA	
	William Parry Murphy	EUA	
1933	Thomas Hunt Morgan	EUA	Papel do cromossoma na hereditariedade
1932	Sir Charles Scott Sherrington	Reino Unido	Funções dos neurônios
	Edgar Douglas Adrian	Reino Unido	
1931	Otto Heinrich Warburg	Alemanha	Natureza e modo de ação das enzimas respiratórias
1930	Karl Landsteiner	EUA	Grupos sanguíneos humanos
1929	Christiaan Eijkman	Holanda	Vitaminas antineuríticas e vitaminas estimuladoras do crescimento
	Sir Frederick Gowland Hopkins	Reino Unido	
1928	Charles Jules Henri Nicolle	Tunísia	Pesquisa no tifo

## PRÊMIO NOBEL: O CRIADOR, O PRÊMIO E OS LAUREADOS

Ano	Laureados	País de origem da instituição	Pesquisa
1927	Johannes Andreas Grib Fibiger	Dinamarca	<i>Spiroptera carcinoma</i>
1926	Johannes Andreas Grib Fibiger	Dinamarca	<i>Spiroptera carcinoma</i>
1925	O prêmio foi alocado para o fundo especial dessa seção		
1924	Willem Einthoven	Holanda	Mecanismos do eletrocardiograma
1923	Frederick Grant Banting John James Richard Macleod	Canadá Canadá	Descoberta da insulina
1922	Archibald Vivian Hill Otto Fritz Meyerhof	Reino Unido Alemanha	Produção de calor no músculo e relação entre o consumo de oxigênio e o metabolismo do ácido láctico no músculo
1921	O prêmio foi alocado para o fundo especial dessa seção		
1920	Schack August Steenberg Krogh	Dinamarca	Descoberta do mecanismo regulador do capilar motor
1919	Jules Bordet	Bélgica	Descobertas relacionadas à imunidade
1918	O prêmio foi alocado para o fundo especial dessa seção		
1917	O prêmio foi alocado para o fundo especial dessa seção		
1916	O prêmio foi alocado para o fundo especial dessa seção		
1915	O prêmio foi alocado para o fundo especial dessa seção		
1914	Robert Bárány	Áustria	Trabalho na fisiologia e patologia do aparato vestibular
1913	Charles Robert Richet	França	Trabalho com anafilaxia
1912	Alexis Carrel	EUA	Trabalho com sutura vascular e transplante de vasos sanguíneos e órgãos
1911	Allvar Gullstrand	Suécia	Trabalho com as dioptrias do olho
1910	Albrecht Kossel	Alemanha	Contribuições ao conhecimento da química celular através do trabalho com proteínas, incluindo substâncias nucleicas
1909	Emil Theodor Kocher	Suíça	Fisiologia, patologia e cirurgia da glândula tireóide
1908	Ilya Ilyich Mechnikov Paul Ehrlich	França Alemanha	Reconhecimento ao trabalho com imunidade
1907	Charles Louis Alphonse Laveran	França	Papel dos protozoários na etiologia das doenças
1906	Camillo Golgi Santiago Ramón y Cajal	Itália Espanha	Trabalho na estrutura do sistema nervoso
1905	Robert Koch	Alemanha	Investigações e descobertas em relação à tuberculose
1904	Ivan Petrovich Pavlov	Rússia	Fisiologia da digestão, permitindo conhecimento de aspectos vitais do organismo
1903	Niels Ryberg Finsen	Dinamarca	Contribuição para o tratamento de doenças, especialmente do <i>lupus vulgaris</i> , com radiação luminosa, abrindo uma nova avenida para a ciência médica
1902	Ronald Ross	Reino Unido	Trabalho com malária, demonstrando a forma de penetração no organismo e permitindo que a doença pudesse ser combatida
1901	Emil Adolf von Behring	Alemanha	Trabalho com terapia do soro, especialmente contra difteria, abrindo novos caminhos na ciência médica com uma arma vitoriosa contra a doença e morte

### BIBLIOGRAFIA

1. Alfred Nobel. Disponível em: <http://www.ajc.pt/ciencia/n15/estorias.php3>. Acessado em 20 de dezembro de 2005.
2. A História do Prêmio Nobel. Disponível em: <http://www.morasha.com.br/conteudo/ed32/premio.htm>. Acessado em 17 de novembro de 2005.
3. Alfred Nobel: o criador do Prêmio. Disponível em: [www.chabad.org.br/biblioteca/artigos/nobel/home.html](http://www.chabad.org.br/biblioteca/artigos/nobel/home.html). Acessado em 18 de novembro de 2005.
4. Prêmio Nobel. Disponível em: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Pr%C3%A9mio\\_Nobel](http://pt.wikipedia.org/wiki/Pr%C3%A9mio_Nobel). Acessado em 18 de novembro de 2005.
5. Cobra RQ. Vultos e episódios da época contemporânea. Disponível em: <http://www.cobra.pages/.nom.br/c-nobel.html>. Acessado em 20 de dezembro de 2005.
6. O prêmio máximo da ciência. Disponível em: [http://orbita.starmedia.com/~alfred\\_nobel/premionobel.htm](http://orbita.starmedia.com/~alfred_nobel/premionobel.htm). Acessado em 20 de dezembro de 2005.
7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine laureates. Disponível em: <http://nobelprize.org/medicine/laureates>. Acessado em 7 de outubro de 2005.

## HELICOBACTER PYLORI: DA SUA DESCOBERTA AO PRÊMIO NOBEL DE MEDICINA DE 2005

### HELICOBACTER PYLORI: FROM ITS DISCOVERY TO THE 2005 NOBEL PRIZE IN MEDICINE

Carlos F. Francesconi, Luiz Edmundo Mazzoleni

#### INTRODUÇÃO

Após os prolongados feriados da páscoa de 1982, foram encontradas, em uma estufa de cultura microbiológica do Departamento de Microbiologia do *Royal Perth Hospital*, colônias de bactérias espiraladas gram-negativas com características de microaerofilia. Naquele momento, os médicos Robin Warren e Barry Marshall certamente não imaginavam que por essa descoberta receberiam, após 23 anos, o Prêmio Nobel de Medicina.

Entre esse achado e o reconhecimento da relevância dessa bactéria na patogênese das úlceras gastroduodenais, dos linfomas tipo MALT do estômago e do adenocarcinoma gástrico, muitos anos se passaram, e muitas pesquisas foram realizadas, entre outras, nas áreas da microbiologia, genética, epidemiologia, clínica, terapêutica e patologia. O resultado prático, que justificou a honraria a estes pesquisadores, foi o da mudança de paradigmas com relação às doenças acima citadas. Raras vezes, no século 20, tivemos oportunidades como esta: a partir de pesquisas básicas, houve uma evolução para pesquisas clínicas, as quais trouxeram benefícios imediatos para milhares de pacientes, especialmente pela concreta possibilidade de cura de uma doença até então considerada crônica e incurável – a úlcera péptica.

O desenvolvimento dessas pesquisas apresentou momentos muito especiais, como, por exemplo, quando Marshall, então um *fellow* em gastroenterologia, auto-inoculou a bactéria para testar a hipótese de sua

potencialidade patogênica. Dias após a ingestão do *Helicobacter pylori*, apresentou um quadro dispéptico; todavia, não desenvolveu úlcera péptica.

Os médicos e os pacientes de todo o mundo devem agradecer a esses dois pesquisadores pela sua perseverança, qualidade da pesquisa e habilidade de raciocinar clinicamente, mesmo que esse raciocínio, naquele momento, os obrigasse a pensar fora do paradigma tradicional.

Hoje, aceita-se que a infecção pelo *H. pylori* esteja definitivamente associada a várias doenças gastroduodenais, constituindo-se em um fator importante, senão preponderante, na etiopatogênese de afecções como gastrites e úlceras pépticas gastroduodenais (1-6). Essa descoberta revolucionou o tratamento da doença ulcerosa, ao transformar doença crônica de alta morbimortalidade em enfermidade curável (7). Tanto que, em 1994, o respeitado Instituto de Saúde dos Estados Unidos (NIH) reconheceu que esse microorganismo está diretamente envolvido na patogenia da doença ulcerosa péptica, tendo recomendado que todos os pacientes ulcerosos, infectados pelo *H. pylori*, deveriam receber tratamento de erradicação da bactéria. Posteriormente, a infecção crônica por esse microorganismo foi também associada a duas condições não-benignas: o adenocarcinoma e o linfoma gástrico tipo MALT, tendo a Organização Mundial de Saúde, diante de claras evidências epidemiológicas, classificado *H. pylori* como um carcinógeno do grupo 1, com participação efetiva na carcinogênese gástrica e capaz de promover condições para que esses tumores se desenvolvam (7).

Professores adjuntos, Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Membros, Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Carlos Fernando Francesconi, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Gastroenterologia. E-mail: cffrancesconi@hcpa.ufrgs.br.



## PREVALÊNCIA DO *H. PYLORI*

A prevalência do *H. pylori* depende da idade e do país de origem, variando de 30 a 90%. Em países da América do Sul, a prevalência têm sido de 70 a 90% da população (8). Em países desenvolvidos, existe uma clara elevação da prevalência nas faixas etárias acima de 45 anos, o que parece ser secundário a um "efeito de coorte", e não uma aquisição contínua. Isso é explicado pela alta taxa de contaminação das crianças nascidas antes de 1950, quando esses países não apresentavam o atual desenvolvimento.

Em Minas Gerais, foi constatada prevalência de 34% da infecção em crianças de baixo nível socioeconômico e de 40 a 80% em adultos, também com influência direta do nível socioeconômico (9). No Brasil, estima-se que 60 a 70% dos indivíduos estejam infectados pelo *H. pylori* (10). Zaterka et al. demonstraram prevalências extremamente elevadas de infecção por essa bactéria em crianças de classe social baixa, no Brasil. A infecção foi observada em mais de 20% das crianças com menos de 1 ano de idade e em mais de 50% nas maiores de 3 anos (11).

## ÚLCERA PÉPTICA

Até o início dos anos 80, essa era uma doença misteriosa, com várias especulações com relação à sua patogênese. Algumas correntes de pensamento a consideravam o protótipo da doença psicossomática. Numa revisão sobre o assunto, em 1976, foram coletadas algumas explicações psicanalíticas para explicar a doença ulcerosa. Para Freud, a escolha do órgão de choque (estômago e duodeno) estaria diretamente ligada aos instintos que sofreriam repressão e conseqüente conversão. Alexander a considerava como uma mobilização fisiológica de impulsos reprimidos, e, para Garma, a doença ulcerosa seria uma manobra inconsciente de descarga de impulsos agressivos e diretamente ligados a fantasias específicas (12).

Por outro lado, correntes organicistas procuravam umnexo causal entre fatores agressivos à mucosa gastroduodenal (como ácido, pepsina e drogas) e fatores defensivos (como muco, integridade epitelial, circulação sangüínea e prostaglandinas).

Ambas as correntes não alcançaram benefícios concretos com relação à cura da doença. Era uma situação crônica que evoluía com períodos de remissão e recorrência dos sintomas. Alguns pacientes tinham a má sorte de complicar, pelo potencial das úlceras de perfurar, penetrar em vísceras vizinhas, obstruir ou sangrar. Muitos pacientes morreram em decorrência dessas complicações.

A compreensão do papel do *H. pylori* na patogênese da doença ulcerosa cloridropéptica teve uma repercussão tão significativa que, em menos de 10 anos, descobriu-se que essa era uma doença curável. A sua erradicação foi acompanhada da não-recidiva dos sintomas, nem das lesões ulcerosas endoscopicamente observáveis. Além disso, os pacientes que haviam sangrado não mais voltavam a apresentar hemorragias por úlceras, o que resultou em diminuição dramática do número de pacientes operados. O conceito de úlcera nervosa praticamente desapareceu, embora um estudo recente, de boa qualidade científica, tenha demonstrado relação entre estresse e lesões ulceradas gastroduodenais. Esse estudo observou que, durante o terremoto de Kobe, na década passada, as pessoas mais perto do epicentro desenvolveram mais lesões ulceradas do que as mais distantes. Nesse estudo, a variável *H. pylori* foi controlada, e, mesmo assim, os achados permaneceram positivos para a relevância do estresse (13).

## DISPEPSIA FUNCIONAL

Tem sido amplamente questionado o papel do *H. pylori* na etiopatogenia dessa doença, que se manifesta com sintomas dispépticos em indivíduos sem alterações anatómicas ou bioquímicas que claramente possam explicar os sintomas (por exemplo, úlceras pépticas e neoplasias gástricas) (6). Apesar de todos os avanços nos conhecimentos acerca dessa infecção e de inúmeros estudos epidemiológicos, fisiopatológicos e de intervenção terapêutica já realizados, tem sido difícil estabelecer a exata correlação entre a presença do *H. pylori* e a dispepsia funcional, sendo esta uma das questões mais controvertidas da gastroenterologia contemporânea.

A dispepsia funcional (também denominada dispepsia não-ulcerosa ou idiopática) (14) se constitui em um dos mais importantes e prevalentes distúrbios funcionais do tubo digestivo, alcançando, segundo vários estudos, 20 a 25% de todas as consultas ambulatoriais em gastroenterologia. A sua prevalência é uniforme, oscilando em torno de 20 a 30%, com uma incidência anual de 1%.

Já não há dúvidas de que o *H. pylori*, isoladamente, não é suficiente para causar toda a sintomatologia dispéptica, uma vez que inúmeras pessoas infectadas jamais desenvolvem sintomas, apesar de 100% apresentarem gastrite sob o ponto de vista histológico. Por outro lado, muitos dispépticos funcionais são *H. pylori* negativos.

A participação desse microorganismo na dispepsia funcional pode ser avaliada através de estudos de prevalência ou de intervenção terapêutica. Vários trabalhos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados,

com longos períodos de acompanhamento, foram realizados. A maioria desses estudos não conseguiu demonstrar, inequivocamente, que a prevalência da bactéria seja maior nos dispépticos funcionais do que na população em geral, nem que a sua erradicação resulte em melhora dos sintomas (15,16).

Um estudo de grupo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (17) demonstrou uma tendência a benefício dos sintomas após a erradicação do *H. pylori*, embora não tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa, provavelmente por erro tipo II. O estudo utilizou um questionário validado de sintomas (18), que foi desenvolvido para essa pesquisa. Outro achado importante dessa pesquisa foi a constatação de que a erradicação do *H. pylori* não causou aumento na incidência de doença do refluxo gastroesofágico, quando comparada com a incidência dos pacientes dispépticos funcionais que não erradicaram a bactéria (19).

Em vista de todas essas evidências, apenas estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, rigorosamente conduzidos, poderão, no futuro, definir com segurança se o *H. pylori* exerce algum papel na fisiopatologia da dispepsia funcional.

## CARCINOMA GÁSTRICO

Marshall foi igualmente inovador ao sugerir, em 1983, que o *H. pylori* poderia estar relacionado com o adenocarcinoma gástrico. Novamente, uma outra mudança de paradigma: o fato de uma bactéria, que não interage com o DNA do hospedeiro, estar relacionada com essa neoplasia maligna.

Outra dificuldade foi a conciliação do achado que associava a úlcera péptica duodenal com uma tendência a hipercloridria, com a conhecida associação do adenocarcinoma gástrico com hipocloridria.

Dois tipos de evidências ajudaram a esclarecer essa questão. A primeira, de ordem epidemiológica, demonstrava que familiares de pacientes com adenocarcinoma gástrico tinham maior probabilidade de serem portadores do *H. pylori* do que controles não relacionados biologicamente aos pacientes. A segunda evidência foi a demonstração de que aqueles que eram *H. pylori* positivos, familiares dos pacientes com adenocarcinoma, apresentavam hipocloridria com maior frequência do que os mesmos controles acima referidos (20,21).

Do ponto de vista patológico, atualmente se entende que existe um *continuum* entre gastrite aguda, gastrite crônica, atrofia da mucosa gástrica, metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma. No momento em que a atrofia passa a ser significativa, ocorre uma diminuição significativa da secreção ácida (22). O *H. pylori*

é reconhecido como o maior indutor dessas etapas evolutivas, sendo que 30% dos cânceres gástricos em países desenvolvidos e 50% em países em desenvolvimento são a ele atribuídos. Alguns estudos têm demonstrado maior associação do *H. pylori* com o câncer gástrico tipo intestinal de Lauren, embora o tipo difuso também esteja associado com a presença da bactéria. Embora essa associação esteja bem definida, e a Organização Mundial da Saúde tenha classificado o *H. pylori* como carcinógeno do grupo I (definido), não existem indicações de erradicar a bactéria em todos os indivíduos positivos. Os riscos de neoplasia gástrica associada com a bactéria foram demonstrados por Uemura et al., que observaram desenvolvimento de câncer gástrico em 2,9% dos indivíduos portadores do *H. pylori*, em período de observação de 7,8 anos, *versus* nenhuma ocorrência de neoplasia gástrica em indivíduos *H. pylori* negativos, nesse mesmo período de observação (23).

Os eventos biológicos dessa seqüência são extremamente complexos e têm relação com diferentes genótipos da bactéria, mecanismos de defesa do hospedeiro e fatores ambientais. Evidência experimental em um modelo animal recentemente deu suporte a essa hipótese (24).

## LINFOMA MALT

Linfomas do tecido linfóide associado à mucosa gástrica (MALTomas) podem sofrer regressão parcial ou completa com a erradicação do *H. pylori*. Pesquisadores alemães, em 1992, foram os primeiros a observar a surpreendente regressão completa de MALTomas de baixo grau em pacientes em que o *H. pylori* havia sido erradicado. Esses achados foram subseqüentemente confirmados em estudos em outros países. Tal fato torna-se novamente relevante por caracterizar mais uma mudança de paradigma: cura de linfoma com erradicação de uma bactéria. Evidentemente, pacientes portadores dessa doença devem ser cuidadosamente avaliados, para que, uma vez definidos o estadiamento clínico e a confirmação endoscópica e patológica de seu diagnóstico, a abordagem terapêutica mais apropriada seja posta em prática (25).

## MANIFESTAÇÕES EXTRAGÁSTRICAS DO *H. PYLORI*

Atualmente, é tema de pesquisas clínicas e epidemiológicas a possível associação do *H. pylori* com doenças fora do território gastroduodenal.

Existem algumas evidências de que doença coronariana, púrpura trombocitopênica auto-imune,

anemia ferropriva, fenômeno de Raynaud, esclerose sistêmica progressiva, urticária idiopática, rosácea, enxaqueca, tireoidite e Síndrome de Guillain-Barré podem estar relacionados com o *H. pylori*. A presença de antígenos dessa bactéria nos tecidos, ou em fluidos em contato com esses tecidos, bem como seus marcadores genômicos, indicam que a bactéria deixou algum tipo de marca biológica nessas doenças. Faltam, no entanto, estudos mecanísticos que expliquem a sua participação na patogênese para que essas associações se tornem clinicamente relevantes (26). Recentemente, marcadores genéticos igualmente foram encontrados em hepatocarcinomas (27).

### H. PYLORI COMO MARCADOR DE MIGRAÇÕES POPULACIONAIS

A partir do conhecimento da estrutura genômica do *H. pylori*, foi possível reconhecer que é esta uma bactéria peculiar: embora sendo uma bactéria com um número relativamente de nucleotídeos (em torno de 1,7 milhões, consistindo em 1.550 genes individuais), cerca de 6% deles não são compartilhados entre duas linhagens. Mesmo os genes que são comuns apresentam uma importante variação nas seqüências de seus nucleotídeos. Blaser (28) sugere que esse achado tem uma dupla explicação do ponto de vista de evolução da bactéria: que elas existem há muito tempo como espécie, e que nenhuma das variantes, ao longo do tempo, mostrou-se tão superior às outras a ponto de derrotá-las ao longo da evolução.

As proteínas CagA e VacA, que são expressas a partir dos genes *cagA* e *vacA*, respectivamente, são responsáveis por algumas características patogênicas da bactéria. A primeira teria relação com um maior risco para a úlcera e o câncer gástrico. A segunda é consequência de uma seqüência gênica extremamente mutável, o que lhe confere potencial tóxico variável. Essas diversidades gênicas já foram bem estudadas em laboratórios do mundo inteiro, incluindo o Brasil, que tem em Minas Gerais um centro de referência básico nessa área do conhecimento.

A partir dessas variáveis genômicas e com o reconhecimento de que essa bactéria habita o estômago humano há milhões de anos, tornou-se possível utilizar o *H. pylori* como marcador de migrações humanas ao longo da história, porquanto a estrutura genética do *Homo sapiens* permaneceu relativamente estável ao longo do tempo, e a da bactéria sofreu repetidas mutações. Dessa maneira, os pesquisadores do Instituto Max Planck mostraram que todas as linhagens modernas do *H. pylori* descendem de cinco populações ancestrais: duas africa-

nas, duas eurásianas e uma do leste asiático. Experimentalmente demonstrou-se que populações litorâneas da América do Sul apresentaram linhagens bacterianas trazidas por espanhóis, portugueses e negros. Por outro lado, populações da região amazônica da Venezuela mostraram bactérias com características genéticas que predominam no leste asiático (28).

### CONCLUSÕES

Desde 1901, quando o primeiro Prêmio Nobel foi concedido a Emil Adolf Von Behring, esta é a primeira vez que a honraria é concedida a um gastroenterologista clínico (Marshall) e a um microbiologista (Warren). Esses médicos não estavam trabalhando em pesquisas de ponta, nem em instituições universitárias de reconhecida fama. Foram dois personagens que estavam no lugar certo no momento correto e que tiveram a perspicácia de levar adiante uma observação que já havia sido feita por outros: a da existência de bactérias que colonizavam o estômago. Com muita dificuldade técnica, conseguiram cultivar essas bactérias, identificaram-nas e realizaram os primeiros estudos clínicos, que demonstraram a sua relevância na prática médica.

O genoma dessa bactéria já foi totalmente mapeado. Pesquisas estão em andamento para explicar os mecanismos patogênicos a ela relacionados, bem como aspectos de biologia molecular, genéticos e vacinas visando à busca da compreensão de sua participação na oncogênese gástrica e sua possível erradicação futura.

Cabe ressaltar que a dispepsia funcional, relacionada ao *H. pylori*, é uma das áreas de pesquisa dos autores, com recentes publicações internacionais nesse tema (17-19). Embora simples em sua concepção, quando comparada à complexidade das questões de ciência básica ligadas ao *H. pylori*, a dispepsia funcional *H. pylori* positiva ainda é uma situação de manejo clínico controverso: deve-se erradicar a bactéria ou não? Os autores e um grupo de pesquisadores do HCPA estão desenvolvendo uma pesquisa, neste momento em avaliação pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, com o objetivo de ajudar a comunidade científica a responder a esse complexo questionamento.

### REFERÊNCIAS

1. Alam K, Schubert TT, Bologna SD, Ma CK. Increased density of *H. pylori* on antral biopsy is associated with severity of acute and chronic inflammation and likelihood of duodenal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1992;87:424-8.

2. American Gastroenterological Association. Medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;114:579-81.
3. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;215:38-47.
4. Axon ATR. Helicobacter pylori therapy: effects on peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:131-7.
5. Bernersen B, Johnsen R, Bostad L, Straume B, Sommer AI, Burhol PG. Is Helicobacter pylori the cause of dyspepsia? *Br Med J* 1992;304:1276-9.
6. Blaser MJ. Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Inf Dis* 1990;161:626-33.
7. Megraud F. História natural da infecção por H. pylori. In: Castro LP, Savassi-Rocha PR, Coelho LGV, eds. *Tópicos em gastroenterologia 4*. Rio de Janeiro: Medsi; 1992. Pp. 219-33.
8. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:17-24.
9. Castro LP, Coelho LG. Helicobacter pylori in South America. *Can J Gastroenterol* 1998;12:509-12.
10. Cave DR. Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori. *Am J Med* 1996;100:12S-7S.
11. Coelho LGV, Zaterka S, Representantes Indicados pela Federação Brasileira de Gastroenterologia e Núcleo Brasileiro para o Estudo do Helicobacter. II Consenso Brasileiro sobre Helicobacter pylori. *Arq Gastroenterol* 2005;42:128-32.
12. Abramovich MP. O paciente em gastroenterologia. Porto Alegre: Nação; 1976.
13. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S, et al. Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:311-6.
14. Sarnelli G, Janssens J, Tack J. Helicobacter pylori is not associated with symptoms and pathophysiological mechanisms of functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2003;48:2229-36.
15. Axon ATR. Helicobacter pylori therapy: effects on peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:131-7.
16. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002096.
17. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, et al. Clinical outcomes of eradication of Helicobacter pylori in non-ulcer dyspepsia in a population with high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. No prelo 2005.
18. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, et al. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). *Dig Dis Sci* 2004;49(11-12):1822-9.
19. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, et al. Helicobacter pylori eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(10):1231-9.
20. El-Omar E, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: a critical role of H. pylori. *Gastroenterology* 2000;118:22-30.
21. El-Omar, Carrington M, Chow W-H, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
22. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
23. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-9.
24. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-8.
25. Morgner A, Miehke S, Fishbach W, et al. Complete remission of gastric high-grade B-cell MALT lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2000;118:A761.
26. Howden CW, Leontiadis GI. Extragastric manifestations of H. pylori – are they relevant? In: Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure*. Boston/London: Kluwer; 2000. Pp. 315-26.
27. Huang Y, Fan XG, Wang ZM, Zhou JH, Tian XF, Li N. Identification of helicobacter species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1273-7.
28. Blaser MJ. Espécie em extinção no estômago. *Scientific American Brasil* 2005;35:68-75.

RESUMOS DE DISSERTAÇÕES DE MESTRADO DEFENDIDAS EM 2004  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA

**AUTOR:** ALEXANDRE BOZZETTI BALDI

**TÍTULO:** AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DA CARDIOTOXIDADE POR ADRIAMICINA: VALOR PREDITIVO DO ÍNDICE TEI

**DATA DA DEFESA:** 26/05/2004

**ORIENTADOR:** NADINE CLAUSELL

**CO-ORIENTADOR:** LUIS EDUARDO PAIM ROHDE

**Objetivo:** Avaliar, em estudo prospectivo, se o índice Tei – método derivado da ecocardiografia que permite uma avaliação da função global do ventrículo esquerdo através da utilização de parâmetros de função sistólica e diastólica – é preditor de ocorrência de disfunção sistólica detectada por ventriculografia radioisotópica em pacientes submetidos à quimioterapia por adriamicina.

**Métodos:** Foram incluídos pacientes portadores de neoplasia elegíveis para o uso de adriamicina e sem cardiopatia conhecida. A fração de ejeção ventricular esquerda foi obtida por ventriculografia em um momento basal (previamente ao início da quimioterapia) e em um momento final, ao término do tratamento. A ecocardiografia bidimensional em Doppler, para avaliar fração de ejeção e o índice Tei, foi realizada no momento basal, em um ciclo intermediário e ao final do tratamento.

**Resultados:** Cinquenta e cinco pacientes, com média de idade de  $49 \pm 12$  anos, predominantemente do sexo feminino (91%) com neoplasia mamária (80%), foram incluídos. Foram realizados  $6,0 \pm 0,8$  ciclos, com uma dose média de adriamicina de  $304 \pm 47$  mg/m<sup>2</sup>. Globalmente, houve uma redução da fração de ejeção medida pela ventriculografia radioisotópica de  $61 \pm 6\%$  (medida basal) para  $56 \pm 7\%$  (medida final) ( $p < 0,001$ ); porém, disfunção sistólica evidente (fração de ejeção  $< 50\%$ ) ocorreu apenas em 8 pacientes (14%). Uma tendência a valores mais elevados do índice Tei foi observada da medida basal para a final ( $0,42 \pm 0,11$  medida basal,  $0,42 \pm 0,10$  medida intermediária,  $0,45 \pm 0,12$  medida final,  $p = 0,11$ ). Além disso, o índice Tei não discriminou pacientes que apresentaram fração de ejeção final  $>$  ou  $<$  que  $50\%$  ( $0,42 \pm$  versus  $0,45 \pm 0,09$ , respectivamente,  $k p = 0,45$ ). Finalmente, valores basais de índice Tei não foram preditivos de risco de futura ocorrência de disfunção sistólica ao final da quimioterapia (valor de corte basal  $> 0,39$  a  $0,41$ , sensibilidade = 75%, especificidade = 22%, valor preditivo negativo = 93%, correspondendo a 51% dos pacientes).

**Conclusões:** O índice Tei não parece ser uma ferramenta útil para detecção precoce ou como preditor de risco de disfunção sistólica em pacientes adultos submetidos à quimioterapia com adriamicina.

**Unitermos:** Adriamicina, função cardíaca e ecocardiografia.

**AUTOR:** CARINE CRISTINA CALLEGARO

**TÍTULO:** EFEITOS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS DA INGESTÃO AGUDA DE ÁGUA EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS

**DATA DA DEFESA:** 21/12/2004

**ORIENTADOR:** RUY SILVEIRA MORAES FILHO

**Introdução:** A ingestão aguda de 500 ml de água pode elevar a pressão arterial de forma expressiva em indivíduos com disfunção autonômica, mas parece não afetar os níveis pressóricos de indivíduos jovens saudáveis. Na hipertensão arterial sistêmica, podem ocorrer alterações na modulação autonômica, e, em ratos hipertensos, há evidências de que a ingestão de água seja capaz de promover aumento da pressão arterial. Entretanto, em seres humanos hipertensos, os efeitos da ingestão aguda de água ainda não são conhecidos.

**Objetivos:** Avaliar os efeitos hemodinâmicos e autonômicos da ingestão aguda de água em indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica, bem como investigar os mecanismos fisiológicos envolvidos na resposta pressora.

**Métodos:** Participaram do estudo oito indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica leve (idade =  $42,5 \pm 7,8$  anos; índice de massa corporal =  $27,1 \pm 3,4$  kg/cm<sup>2</sup>) e 10 indivíduos normotensos (idade =  $37,3 \pm 7,5$  anos; índice de massa corporal =  $25,8 \pm 3,2$  kg/cm<sup>2</sup>), os quais foram submetidos à ingestão de 500 ml de água após repouso na posição supina por 30 minutos. Foram avaliados a pressão arterial (Finapress, Ohmeda), a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo do antebraço, a resistência vascular do antebraço e a atividade nervosa simpática muscular no basal e aos 10, 20 e 30 minutos após a ingestão de água. Amostras sanguíneas venosas foram coletadas no basal e aos 10 e 30 minutos após a ingestão de água, para calcular as mudanças no volume plasmático. A variabilidade da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca foi avaliada por análise espectral, utilizando-se a transformação rápida de Fourier.

**Resultados:** A ingestão de água resultou em significativo aumento máximo das pressões arteriais sistólica (hipertensos =  $19 \pm 7$  mmHg; normotensos =  $17 \pm 7$  mmHg;  $p = 0,001$ ) e diastólica (hipertensos =  $14 \pm 4$  mmHg; normotensos =  $14 \pm 5$  mmHg;  $p = 0,001$ ) nos indivíduos hipertensos e normotensos. Ambos os grupos também apresentaram significativa elevação máxima da resistência vascular no antebraço (hipertensos =  $19 \pm 11$  unidades; normotensos =  $20 \pm 13$  unidades;  $p = 0,001$ ) e da atividade nervosa simpática muscular (hipertensos =  $8 \pm 2$  disparos/min; normotensos =  $8 \pm 4$  disparos/min;  $p = 0,001$ ). Após a ingestão de água, houve redução da frequência cardíaca (hipertensos =  $-5,6 \pm 2,1$  bat/min; normotensos =  $-5,4 \pm 7,3$  bat/min;  $p = 0,002$ ), do fluxo sanguíneo no antebraço (hipertensos =  $-0,5 \pm 0,4$  ml/min/100 ml tecidual; normotensos =  $-0,7 \pm 0,6$  ml/min/100 ml tecidual;  $p = 0,001$ ) e do volume plasmático (hipertensos =  $-0,8 \pm 0,8\%$ ; normotensos =  $-1,0 \pm 0,9\%$ ;  $p = 0,002$ ) nos indivíduos hipertensos e normotensos. A variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica não foi alterada pela ingestão de água.

**Conclusão:** A ingestão aguda de água eleva similarmente as pressões arteriais sistólica e diastólica de indivíduos hipertensos leves e normotensos, provavelmente por aumento da resistência vascular periférica, secundário à ativação simpática.

**Unitermos:** Ingestão de água, sistema nervoso autônomo, hipertensão arterial sistêmica.

**AUTOR:** HELIUS CARLOS FINIMUNDI

**TÍTULO:** EFEITO DA TERAPIA DIURÉTICA NA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL E FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA PRESERVADA

**DATA DA DEFESA:** 21/05/2004

**ORIENTADOR:** PAULO RICARDO AVANCINI CARAMORI

**CO-ORIENTADOR:** JOHN D. PARKER

**Introdução:** Estudos iniciais indicaram que diuréticos poderiam apresentar propriedades antianginosas através dos seus efeitos no volume intravascular. Amilorida, um inibidor da glicoproteína trocadora de sódio/hidrogênio, mostrou ser cardioprotetora em situações de isquemia, particularmente em modelos de reperfusão. O efeito dos diuréticos na isquemia miocárdica não tem sido completamente investigado. O presente estudo foi delineado para determinar se diuréticos possuem algum efeito antianginoso, aumentando a capacidade de exercício nos pacientes com angina estável.

**Métodos:** Quarenta pacientes com angina estável e função ventricular esquerda normal, em uso de tera-

pia antianginosa, foram incluídos em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Pacientes receberam diuréticos (hidroclorotiazida + amilorida) ou placebo durante 21 dias. Todos os pacientes realizaram teste ergométrico em esteira, com protocolo de Bruce *standard* antes da randomização e no 21º dia. O desfecho primário foi a variação do tempo de esforço em segundos até o aparecimento de angina moderada.

**Resultados:** Terapia com diurético foi associada a um aumento no tempo de caminhada na esteira até o aparecimento de angina moderada de  $63 \pm 74$  segundos *versus*  $19 \pm 42$  segundos no grupo placebo ( $p = 0,026$ ). O tratamento ativo aumentou em 25% o tempo de caminhada em 8 pacientes (40%) no grupo diurético, contra 1 paciente (5%) no placebo ( $p = 0,02$ ), e reduziu a depressão do segmento ST em  $0,56 \pm 0,7$  mm *versus*  $0,04 \pm 0,8$  mm no placebo ( $p = 0,03$ ). Durante o período do estudo, nenhuma diferença significativa foi observada em relação à frequência cardíaca, pressão arterial sistólica ou diastólica e efeitos adversos.

**Conclusão:** Os resultados demonstram que a terapia com hidroclorotiazida e amilorida apresenta potente efeito aditivo antianginoso em pacientes com angina estável e função ventricular esquerda normal, em vigência de medicação antianginosa convencional.

**AUTOR:** HENRIQUE GÜTHS

**TÍTULO:** EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA CINÉTICA DE RECUPERAÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FRAQUEZA MUSCULAR INSPIRATÓRIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**DATA DA DEFESA:** 13/02/2004

**ORIENTADOR:** PEDRO DALL'AGO

**CO-ORIENTADOR:** RICARDO STEIN

**Introdução:** Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) apresentam alterada cinética de recuperação do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), bem como reduzida força muscular inspiratória 10 minutos após o teste cardiopulmonar (TCP).

**Objetivo:** Analisar o efeito do treinamento muscular inspiratório sobre a cinética de recuperação do  $VO_2$  em pacientes com IC e fraqueza muscular inspiratória.

**Pacientes e métodos:** Trinta e dois pacientes com IC e fraqueza muscular inspiratória foram convidados a participar de um programa de treinamento muscular inspiratório (TMI) durante 12 semanas, sendo sete sessões de 30 minutos por semana, com incremento semanal de 30% da pressão inspiratória máxima ( $PI_{max}$ ) de repouso. Foram randomizados para um grupo-treinamento (TMI,  $n = 16$ ) e um grupo-controle (CTL,  $n = 16$ ).

Ambos participaram do protocolo utilizando o *Threshold Inspiratory Muscle Trainer*, mas somente o grupo TMI recebeu carga inspiratória. Antes e após o TMI, foram avaliadas a  $PI_{max}$  de repouso e de 10 minutos após o TCP, a capacidade funcional ( $VO_2$  de pico), a cinética de recuperação do  $VO_2$  ( $T_{1/2} VO_2$  e  $VO_2/t$  - inclinação) e a eficiência ventilatória ( $V_E/VCO_2$  - inclinação).

Resultados: O grupo TMI melhorou a  $PI_{max}$  de repouso ( $60,5 \pm 9,4$  versus  $129,5 \pm 11,4$  cm H<sub>2</sub>O, ANOVA  $p < 0,0001$ ) e de 10 minutos após o TCP ( $46,3 \pm 1,7$  versus  $116,2 \pm 15$  cm H<sub>2</sub>O, ANOVA  $p < 0,0001$ ), demonstrando a melhora no desempenho dos músculos inspiratórios após o TCP ( $PI_{max}$  10 minutos após TCP  $129,5 \pm 11,4$  versus  $116,2 \pm 15$  cm H<sub>2</sub>O, ANOVA  $p < 0,06$ ). A capacidade funcional melhorou somente no grupo TMI ( $17,2 \pm 0,6$  versus  $20,6 \pm 0,7$  ml/kg.min, ANOVA  $p < 0,05$ ), assim como a cinética de recuperação do  $VO_2$  ( $T_{1/2} VO_2$   $1,56 \pm 0,29$  versus  $1,04 \pm 0,16$  min, ANOVA  $p < 0,05$ ;  $VO_2/t$  - inclinação no primeiro minuto  $0,480 \pm 0,12$  versus  $0,818 \pm 0,27$  l/min.min, ANOVA  $p < 0,05$ ). A eficiência ventilatória também melhorou no grupo TMI ( $34,6 \pm 3,5$  versus  $30,2 \pm 3,1$ , ANOVA  $p < 0,05$ ).

Conclusão: Este é o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado demonstrando que o aumento da força e do desempenho dos músculos inspiratórios após o TMI melhora a cinética de recuperação do  $VO_2$ .

Unitermos: Insuficiência cardíaca, treinamento muscular inspiratório, cinética de recuperação do  $VO_2$ , capacidade funcional.

**AUTOR:** MAURICIO PIMENTEL

**TÍTULO:** VARIAÇÃO SAZONAL DE EPISÓDIOS DE TAQUICARDIA VENTRICULAR AVALIADOS POR HOLTER

**DATA DA DEFESA:** 07/05/2004

**ORIENTADOR:** LEANDRO ZIMMERMAN

Introdução: Vários trabalhos no hemisfério norte têm demonstrado aumento na incidência de arritmias ventriculares durante o inverno. A variação sazonal de arritmias ventriculares avaliadas por holter de 24 horas no hemisfério sul ainda tem sido pouco estudada.

Objetivo: Avaliar a variação sazonal de arritmias ventriculares e sua correlação com a temperatura em pacientes submetidos à realização de holter em Porto Alegre, sul do Brasil.

Métodos: Foram avaliados os resultados de holter de 3.034 pacientes, obtidos no período de 1996 a 2002. Taquicardia ventricular (TV) foi definida pela presença de três ou mais batimentos ventriculares consecutivos, em frequência igual ou superior a 100 batimentos por minuto. Foram avaliadas a distribuição do percentual

de pacientes com TV entre as estações do ano e sua correlação com a temperatura ambiente.

Resultados: A idade média foi de  $59,2 \pm 17,4$  anos, com predomínio do sexo feminino (61,9%). A distribuição dos pacientes por estações do ano foi: verão - 561 (18,5%); outono - 756 (24,9%); inverno - 843 (27,8%); e primavera - 874 (28,8%). No verão, 52 pacientes apresentaram TV (9,3%); no outono, 39 (5,2%); no inverno, 56 (6,6%); e, na primavera, 60 (6,9%) ( $p = 0,035$ ). Houve aumento relativo de 40% na proporção de pacientes com TV no verão em relação ao inverno. Houve tendência de aumento da proporção de pacientes com TV com o aumento da temperatura ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,052$ ).

Conclusões: A ocorrência de TV apresenta variação sazonal no sul do Brasil, com maior proporção de episódios ocorrendo durante o verão. Existe tendência de associação entre aumento da temperatura e TV.

**AUTOR:** MELISSA PRADE HEMESATH

**TÍTULO:** COMPARAÇÃO ENTRE HEMOCHRON E MCA-2000 NAS MEDIDAS DE TEMPO DE COAGULAÇÃO ATIVADA DURANTE INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA

**DATA DA DEFESA:** 15/04/2004

**ORIENTADOR:** PAULO RICARDO AVANCINI CARAMORI

Introdução: Durante a intervenção coronariana percutânea (ICP), a anticoagulação é mandatória para prevenção da formação de trombos que podem ser causados pela injúria vascular. Nessa situação, a heparina não-fractionada ainda permanece como o agente anticoagulante mais utilizado; porém, apresenta atividade anticoagulante inconstante, devido a diversos fatores, necessitando monitorização de seu efeito. Tempo de coagulação ativada (TCA) é uma medida da anticoagulação com heparina não-fractionada utilizada durante ICP, sendo um método automático e realizado à beira do leito. O equipamento de TCA citado como padrão nas diretrizes internacionais do ACC/AHA é o Hemochron Jr. (*International Technidyne Corporation*, Edison, NJ, EUA). O MCA-2000 (Fundação Adib Jatene, SP, Brasil) é freqüentemente utilizado em nosso meio; porém, é desconhecida a comparação com o outro método.

Objetivo: Comparar os valores de TCA medidos, através de testes simultâneos, no Hemochron Jr. (Hemochron) e no MCA-2000 (MCA).

Delineamento: Estudo exploratório descritivo, prospectivo e comparativo.

Métodos: Cento e vinte e três medidas simultâneas de TCA foram feitas em 46 pacientes submetidos a ICP, utilizando o Hemochron e o MCA. Os pacientes receberam heparina não-fractionada, com média de doses de  $6.446 \pm 1.886$  UI, com medidas de TCA antes e

após sua administração. Todos os pacientes foram informados e consentiram em participar do estudo. Observou-se o controle de qualidade dos equipamentos conforme especificações dos fabricantes.

Resultados: Antes da heparina, a média de TCA do Hemochron foi de  $138,5 \pm 49,03$  s, e a do MCA foi de  $123,7 \pm 80,47$  s ( $p = 0,0376$ ). Após administração de heparina, as médias foram de  $194,9 \pm 49,39$  s versus  $254,63 \pm 101,18$  s ( $p < 0,0001$ ), respectivamente, utilizando-se teste *t* de Student para amostras pareadas. Com regressão linear simples, o TCA MCA =  $[1,738 \times \text{TCA Hemochron}] - 97,00$ , com  $r = 0,864$  e  $p < 0,0001$ .

Conclusão: Há diferença nos valores de TCA dos dois métodos. Os valores do MCA são menores do que os do Hemochron quando ainda não foi administrada heparina e aumentam mais após uso desse anticoagulante. Pela equação obtida, é possível calcular que um TCA-alvo de 300 s pelo Hemochron deva ser de 424 s no MCA.

**AUTOR:** PAULO FERNANDO DOTTO BAU

**TÍTULO:** EFEITO AGUDO DA INGESTÃO DE ÁLCOOL SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL EM HOMENS JOVENS

**DATA DA DEFESA:** 20/12/2004

**ORIENTADOR:** GUIDO BERNARDO ARANHA ROSITO

A disfunção endotelial, avaliada através da vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) e não-mediada pelo fluxo (NFMD), está associada à ocorrência de eventos cardiovasculares. Enquanto o consumo moderado de bebidas alcoólicas provoca uma redução do risco para doenças cardiovasculares, a ingestão de doses mais altas predispõe a arritmias cardíacas, acidente vascular encefálico e outros eventos, com maior incidência no período da manhã. A investigação dos efeitos do álcool sobre a função endotelial pode trazer um melhor entendimento para essa associação. O presente estudo tem por objetivo avaliar, em uma amostra homogênea, o efeito de uma dose relativamente elevada de álcool sobre parâmetros vasculares e de função endotelial. O diâmetro da artéria braquial (DAB), a FMD e a NFMD foram mensurados em três horários (17 h, 22 h e 7 h), em 100 indivíduos do sexo masculino, hígidos, com idades entre 18 e 25 anos (média de 20,74 anos), por ecodoppler da artéria braquial (segundo o protocolo da *International Brachial Artery Reactivity Task Force*). Os indivíduos foram randomizados para ingerir uma bebida contendo álcool ou uma bebida similar não-alcoólica, às 18 h. O grupo que consumiu álcool apresentou um aumento no DAB entre as 17 h (4,03 mm) e as 22 h (4,41 mm). Ocorreu uma redução da FMD para 2,43% e da NFMD para 6,30% às 22 h, em comparação aos valores anteriores à ingestão

(FMD = 4,22% e NFMD = 13,7%). Foi constatado um efeito bifásico para a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), com redução às 22 h (PAS = 105,18 mmHg; PAD = 60,14 mmHg), seguida de elevação às 7 h (PAS = 117,50 mmHg; PAD = 70,98 mmHg). Conclui-se que, após um período inicial de vasodilatação, a ingestão aguda de álcool não afeta a função endotelial.

**AUTOR:** FÁBIO CANÉLLAS MOREIRA

**TÍTULO:** ASSESSMENT OF LEFT ATRIAL APPENDAGE BY SECOND HARMONIC TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY AFTER AN ACUTE NEUROLOGICAL EVENT

**DATA DA DEFESA:** 11/02/2004

**ORIENTADOR:** LUIS EDUARDO PAIM ROHDE

Although second harmonic (SH) imaging is widely available in most ultrasound systems, its accuracy to evaluate left atrial appendage (LAA) morphology and function remains poorly characterized. We conducted a cross-sectional survey of acute ischemic neurological patients ( $n = 51$ ,  $62 \pm 12$  years) who underwent both transthoracic (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE) to explore the performance of SH in the assessment of LAA. Doppler and LAA area evaluation by second harmonic transthoracic echocardiography (SHTTE) were feasible in most subjects (98%). We observed positive and significant associations between SHTTE and TEE assessment of LAA peak emptying velocities ( $r = 0.63$ ,  $p < 0.001$ ) and LAA maximum area ( $r = 0.73$ ,  $p < 0.001$ ). In addition, all patients ( $n = 7$ ) with LAA thrombus or spontaneous contrast had peak emptying velocities  $< 50$  cm/s on SHTTE (negative predictive value of 100%). In multivariate analysis, LAA peak emptying velocity remained independently associated with LAA thrombus or contrast. In conclusion, SHTTE can provide valuable and clinically relevant information of LAA morphology and dynamics.

**Key words:** Thrombus, echocardiography, transthoracic, transesophageal.

**AUTOR:** VALÉRIA CENTENO DE FREITAS

**TÍTULO:** REVELANDO E ESTRATIFICANDO A DISFUNÇÃO DIASTÓLICA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: PAPEL DO AUMENTO DA PRÉ-CARGA POR MANOBRA DE ELEVAÇÃO DOS MEMBROS INFERIORES NA AVALIAÇÃO POR DOPPLER PULSADO TISSULAR

**DATA DA DEFESA:** 14/12/2004

**ORIENTADOR:** MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES

Embasamento: O Doppler pulsátil tissular (DPT) tem sido amplamente utilizado para avaliação da



disfunção diastólica ventricular, por ser considerado menos dependente da pré-carga.

Objetivo: Estimar o papel do DPT na avaliação da disfunção diastólica em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) antes e após hemodiálise (HD), associado a manobra de elevação dos membros inferiores para aumento da pré-carga, conforme faixa etária.

Métodos: Trinta e dois pacientes ( $14 \leq 45$  anos e  $18 > 45$  anos) foram avaliados consecutivamente por Doppler pulsado mitral (DPM) e DPT 1 hora antes e 1 hora após HD, em estado basal e com manobra para aumento da pré-carga, obtendo-se as medidas das velocidades E e A, da razão E/A do DPM, das velocidades E' e A' e da razão E'/A' do DPT.

Resultados: E/A aumentou em todos os indivíduos  $> 45$  anos, antes ou após HD, com manobra para

aumento da pré-carga, exceto pacientes  $\leq 45$  anos antes da HD. E'/A' aumentou em todos os indivíduos antes da HD, em estado basal e com manobra; porém, não se alterou após HD, quer em estado basal ou com manobra.

Conclusão: O DPT para avaliação da disfunção diastólica em pacientes com IRC antes e após HD, mesmo quando associado a manobra de aumento da pré-carga, não mostrou alterações nos indivíduos depletados, em qualquer faixa etária, identificando e estratificando a disfunção diastólica com maior precisão nesse grupo de pacientes.

Unitermos: Doppler pulsátil tissular, disfunção diastólica ventricular esquerda, insuficiência renal crônica, hemodiálise.

RESUMOS DE TESES DE DOUTORADO DEFENDIDAS EM 2004  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA

**AUTOR:** EULER ROBERTO FERNANDES MANENTI

**TÍTULO:** O USO DE BIOMARCADORES SÉRICOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O ESCORE TIMI DE RISCO PARA O PROGNÓSTICO DAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

**DATA DA DEFESA:** 03/12/2004

**ORIENTADOR:** CARÍSI ANNE POLANCIK

**Introdução:** Novos marcadores inflamatórios e neuro-humorais têm sido preconizados na avaliação de risco da síndrome coronariana aguda (SCA), embora o papel combinado dessas informações ainda não seja consensual.

**Objetivo:** Determinar o valor adicional de novos biomarcadores ao escore de risco TIMI na predição de eventos cardiovasculares, a curto e médio prazo, em pacientes com SCA sem supradesnível ST (SCASSST).

**Métodos:** Pacientes consecutivos com SCASSST admitidos em unidade coronariana foram arrolados neste estudo. Nas primeiras 24 horas da admissão, foi estabelecido o escore de TIMI e foram coletadas amostras de sangue para mensuração dos marcadores: NT pró-BNP, proteína C reativa ultra-sensível, CD40L e creatinina sérica. Os pacientes foram acompanhados por 6 meses para avaliação de desfechos (evento combinado para internações por causa cardíaca e morte). Análise de regressão logística foi utilizada para estabelecer preditores independentes de prognóstico. Com base nos coeficientes da regressão, foi construído um escore de risco. A acurácia dos modelos é expressa pela estatística "c".

**Resultados:** Entre 172 pacientes ( $62 \pm 13$  anos, 48% homens), 72 (42%) apresentava infarto agudo do miocárdio. Características associadas com maior risco de evento combinado em 30 dias foram idade (RC = 1,03; IC 95% 1,00-1,06), creatinina (RC = 2,4; 1,4-4,1), escore TIMI (RC = 1,6; 1,2-2,2), troponina I (RC = 3,4; 1,5-7,7), CK total (RC = 2,7; 1,2-6,1) e NT pró-BNP (RC = 2,9; 1,3-6,3). Na análise multivariada, creatinina, escore TIMI e NT pró-BNP permaneceram associados com pior desfecho. O escore desenvolvido foi  $TIMI + 2 * creatinina + 3 * NT \text{ pró-BNP}$ . Houve associação significativa entre o novo escore e o desfecho combinado em 30 dias (acurácia 0,77,  $\chi^2 = 31,9$ ;  $p < 0,001$ ) e em 6 meses (acurácia 0,75,  $\chi^2 = 25,3$ ;  $p < 0,001$ ). Nos grupos de baixo, moderado e alto risco, a taxa de eventos em 30 dias foi de 7, 26 e 75%, respectivamente ( $p < 0,01$ ).

**Conclusões:** A incorporação de novos marcadores séricos, especificamente creatinina e NT pró-BNP, aumenta a acurácia clínica para avaliar risco de eventos

em 30 e 180 dias. O escore simplificado proposto é de fácil aplicação, embora deva ser validado em outras populações antes do seu emprego na prática clínica.

**Unitermos:** Síndrome coronariana aguda, estratificação de risco, BNP, creatinina, inflamação, prognóstico.

**AUTOR:** GABRIEL LÉO BLACHER GROSSMAN

**TÍTULO:** CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA QUANTITATIVA COM Tc-99m SESTAMIBI E CORREÇÃO DE ATENUAÇÃO: DESENVOLVIMENTO DE BASE DE DADOS NORMAL GÊNERO-INDEPENDENTE DE ESTUDOS DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA DE ESTRESSE E VALIDAÇÃO MULTICÊNTRICA EM POPULAÇÃO DE PACIENTES OBESOS

**DATA DA DEFESA:** 07/10/2004

**ORIENTADOR:** NADINE CLAUSELL

**Introdução:** Este estudo avaliou 112 pacientes para o desenvolvimento de uma base de dados normal gênero-independente de exames de perfusão miocárdica de estresse e para o desenvolvimento de critérios de anormalidade para cintilografias miocárdicas com tecnécio-99m sestamibi, utilizando técnica de mesmo dia (repouso-estresse) e correção de atenuação. Esses critérios foram validados em uma população obesa de 95 pacientes de quatro diferentes centros, e os resultados da análise quantitativa gênero-independente com correção de atenuação foram comparados com os resultados de análise quantitativa convencional, utilizando base de dados normal para homens e mulheres sem técnica de correção de atenuação.

**Métodos e resultados:** A análise quantitativa com correção de atenuação foi avaliada prospectivamente em 95 pacientes (63 homens, média do peso  $97 \pm 26$  kg, média do índice de massa corporal  $32 \pm 9$  kg/m<sup>2</sup>). Esse grupo incluiu 21 pacientes (12 homens) com menos de 5% de risco para cardiopatia isquêmica (peso médio  $103 \pm 33$  kg, média do índice de massa corporal  $34 \pm 13$  kg/m<sup>2</sup>) e 74 pacientes com cateterismo cardíaco em intervalo de até 2 meses do estudo cintilográfico (35 com coronárias normais ou lesões com obstrução menor de 70%). Esses estudos foram processados duas vezes: em um momento, utilizando reconstrução convencional e quantificação com base de dados específica para homens e mulheres; e, em outro momento, utilizando correção de atenuação e quantificação com base de dados gênero-independente. A base de dados gênero-independente para estudos normais corrigidos para atenuação foi criada utilizando 48 indivíduos, e os critérios

de anormalidade foram desenvolvidos estudando 78 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres normais quando se comparou a distribuição da perfusão em estudos cintilográficos corrigidos para atenuação. A análise quantitativa dos estudos com correção de atenuação utilizando base de dados normal gênero-independente obteve melhores resultados que a análise quantitativa convencional nessa população de pacientes obesos, demonstrando um incremento da taxa de normalidade (*normalcy rate*) (90 versus 52%,  $p = 0,006$ ) e especificidade (57 versus 29%,  $p = 0,015$ ), sem perda significativa da sensibilidade (90 versus 97%,  $p =$  não-significativo).

Conclusão: A análise quantitativa da cintilografia miocárdica com correção de atenuação utilizando base de dados normal e critérios de anormalidade gênero-independentes pode ser realizada, resultando em melhora significativa da especificidade e da taxa de normalidade, sem perda da sensibilidade para detecção de CI.

**AUTOR:** LUIS BECK DA SILVA NETO

**TÍTULO:** PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO-B COMO FERRAMENTA NO MANEJO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FIBRILAÇÃO ATRIAL PERSISTENTE

**DATA DA DEFESA:** 22/03/2004

**ORIENTADOR:** NADINE CLAUSELL

Objetivo: Peptídeo natriurético tipo-B (BNP) é liberado pelo cardiomiócito por estiramento muscular induzido hemodinamicamente. Os pacientes com fibrilação atrial têm níveis de BNP mais elevados do que aqueles com ritmo sinusal. O objetivo deste estudo é avaliar a utilidade do BNP como preditor de cardioversão bem sucedida e de manutenção subsequente de ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial persistente.

Pacientes e métodos: Foram alocados 20 pacientes que se submetiam a cardioversão elétrica por fibrilação atrial persistente. Níveis de BNP foram medidos antes, 30 minutos após e 2 semanas após a cardioversão. Ecocardiografia e eletrocardiograma de 12 derivações foram obtidos de todos os pacientes ao início do estudo. Pacientes com doença valvular, cirurgia de válvula mitral ou disfunção ventricular significativa foram excluídos.

Resultados: A média do nível de BNP e a média da frequência cardíaca foram significativamente mais altas antes da cardioversão do que 30 minutos após ( $197 \pm 132$  versus  $164 \pm 143$  pg/ml,  $p = 0,02$  e  $77 \pm 17$  versus  $57 \pm 12$  bpm,  $p = 0,0007$ , respectivamente). Pacientes que retornaram a fibrilação atrial 2 semanas pós-cardioversão apresentavam BNP pré-cardioversão de  $293 \pm 106$  pg/ml, enquanto aqueles que se mantiveram em ritmo sinusal por 2 semanas pós-cardioversão apre-

sentavam níveis séricos de BNP significativamente mais baixos pré-cardioversão ( $163 \pm 122$  pg/ml,  $p = 0,02$ ).

Conclusão: Em pacientes com fibrilação atrial persistente, níveis séricos de BNP estão associados com cardioversão bem-sucedida e com manutenção de ritmo sinusal duas semanas pós-cardioversão.

Unitermos: Fibrilação atrial, BNP, cardioversão.

**AUTOR:** MÁRIO WIEHE

**TÍTULO:** AUSÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E HIPERTENSÃO: UM ESTUDO DE BASE POPULACIONAL

**DATA DA DEFESA:** 21/07/2004

**ORIENTADOR:** FLÁVIO DANNI FUCHS

**CO-ORIENTADOR:** SANDRA CRISTINA C. FUCHS

Introdução: A associação entre hipertensão e depressão, dois distúrbios clínicos de elevada prevalência, tem sido proposta, mas não consistentemente demonstrada.

Objetivo: Investigar a associação entre depressão maior e hipertensão arterial em adultos de uma amostra populacional.

Métodos: Estudamos essa associação num estudo transversal de uma amostra representativa dos adultos de Porto Alegre, RS, Brasil. Um questionário pré-testado foi aplicado, abordando dados demográficos, escolaridade, tabagismo, renda *per capita*, consumo de bebidas alcoólicas e outras características. Depressão foi investigada de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Distúrbios Mentais (DSM), quarta edição, e hipertensão foi definida como a média de duas medidas  $\geq 140/90$  mm Hg ou uso de agentes anti-hipertensivos.

Resultados: Um total de 1.174 participantes foram entrevistados. A prevalência de depressão maior e hipertensão foi de 12,4% (IC 95% = 10,5 - 14,3) e 34,7% (IC 95% = 32,2 - 37,4), respectivamente. A pressão arterial sistólica e diastólica dos indivíduos com e sem depressão não foi diferente ajustando-se para idade e gênero. Depressão maior episódica durante a vida não se associou com hipertensão na análise univariada (RR = 0,96, IC 95% = 0,76 - 1,23) e após o ajuste para vários potenciais fatores de confusão (RR = 1,15; IC 95% = 0,75 - 1,76).

Conclusão: Não foi encontrada associação entre hipertensão e depressão em indivíduos adultos de um estudo de base populacional. A freqüente ocorrência concomitante de ambas as condições, observadas na prática clínica, deve ser atribuída ao acaso.

Unitermos: Transtorno depressivo, depressão, depressão maior, hipertensão, transtornos do humor, hipertensão, estudos transversais.

**AUTOR:** MURILO FOPPA

**TÍTULO:** DIABETES E ESTRUTURA VENTRICULAR ESQUERDA EM AFRO-AMERICANOS: QUESTÕES METODOLÓGICAS EM ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS E DADOS DO ESTUDO ARIC (*THE ATHEROSCLEROSIS RISK IN COMMUNITIES STUDY*)

**DATA DA DEFESA:** 24/05/2004

**ORIENTADOR:** BRUCE B. DUNCAN

Hipertrofia ventricular esquerda é um importante fator de risco em doença cardiovascular e pode ser responsável por parte do elevado risco cardiovascular associado a diabetes. Apesar de o estresse hemodinâmico ser classicamente indicado como causa da injúria miocárdica que leva ao remodelamento, a injúria associada aos fatores neuro-humorais e a sinalização celular através da ativação imunoinflamatória também desempenham um papel, acompanhando os mecanismos recentemente descritos na síndrome metabólica, particularmente na obesidade, onde a ativação do sistema imune inato leva a uma resposta inadequada crônica mediada por citocinas em diversos sistemas corpóreos. A ecocardiografia tem sido usada para identificar anormalidades da estrutura cardíaca; porém, variações metodológicas e os diversos ajustes para os determinantes da massa ventricular, como idade, sexo, tamanho corporal e outros correlatos clínicos, são motivo de debate, assim como a definição dos estados de anormalidade, tanto para hipertrofia ventricular esquerda como para outras medidas da estrutura ventricular. Em uma amostra populacional de 1.479 afro-americanos do estudo ARIC, investigamos de forma estratificada e multivariada as associações independentes entre diabetes e alterações estruturais do ventrículo esquerdo, definidas por hipertrofia ventricular, aumento da espessura relativa e padrões geométricos anormais. Encontramos prevalências elevadas de alterações estruturais nos indivíduos com diabetes. Diabetes associou-se com hipertrofia ventricular em ambos os sexos e com espessura parietal aumentada e padrões geométricos anormais nas mulheres. Na maior parte dos modelos, as associações com diabetes foram minimizadas com os ajustes para obesidade, sugerindo que o impacto da obesidade sobre as alterações estruturais vistas em diabetes possa ser mediado por fatores outros que não a hiperglicemia. Essas novas evidências estão em sintonia com o conhecimento contemporâneo descrito.

**AUTOR:** FERNANDO ANTÔNIO SCALZILLI SILVEIRA

**TÍTULO:** CONTRIBUIÇÃO DAS EXTRA-SÍSTOLES NO DIAGNÓSTICO DO INFARTO DO MIOCÁRDIO PELO ELETROCARDIOGRAMA

**DATA DA DEFESA:** 16/12/2004

**ORIENTADOR:** ALCIDES JOSÉ ZAGO

Para avaliar associação entre infarto do miocárdio e a presença no eletrocardiograma de extra-sístoles supraventriculares ou ventriculares com morfologia QR, foi realizado um estudo de caso-controle aninhado em um estudo transversal. No período de janeiro de 2000 a maio de 2004, foram realizados 6.244 exames de cateterismo cardíaco na Unidade de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Desse grupo, foram selecionados 35 pacientes com infarto do miocárdio (IM) e 11 sem IM, sendo que, desses 46 pacientes, 33 já apresentavam extra-sístoles espontaneamente, e os outros 13 tiveram suas extra-sístoles obtidas em estimulação elétrica programada. Desse modo, nosso estudo constituiu-se de 35 casos de IM com extra-sístoles espontâneas ou provocadas e 11 controles sem IM com extra-sístoles espontâneas ou provocadas. Os traçados eletrocardiográficos foram estudados, e observou-se quais os pacientes que apresentaram nas extra-sístoles morfologia tipo QR (QRS, QRs, Qrs) com duração maior ou igual a 0,04 segundos, considerando-se esse sinal como positivo para IM. A utilização do eletrocardiograma em ritmo sinusal para o diagnóstico de IM em nosso estudo levou a uma estimativa de sensibilidade em torno de 86% e uma especificidade de 91%. Como consequência direta desses achados, temos que, do ponto de vista do eletrocardiograma em ritmo sinusal, havia 31 pacientes supostamente com IM e 15 livres do desfecho. Não obstante, dos 31 supostos pacientes com IM, 30 eram verdadeiros positivos e 1 falso negativo. Por outro lado, dos 15 pacientes supostamente sem IM, havia 5 falsos negativos e 10 verdadeiramente negativos.

Tomando o grupo de pacientes supostamente livres de IM, como foco de ação corretiva para diagnóstico de ECG em ritmo sinusal, tem-se a necessidade de reverter uma taxa de falsos negativos de 14%. Aplicando-se os critérios diagnósticos de IM no ECG obtido em extra-sístoles verifica-se que, apesar de ocorrer uma queda de especificidade, temos uma estimativa de sensibilidade em torno de 100%. Assim, a utilização combinada do ECG em extra-sístoles seguindo o ECG em ritmo sinusal promove a redução de falsos negativos de 14 para 0% enquanto que a proporção dos falsos positivos ficou em torno de 27%.

Dessa forma, a análise da morfologia das extra-sístoles supraventriculares e ventriculares pode ser de utilidade no diagnóstico de IM, quando a morfologia dos batimentos sinusais é não-diagnóstica.

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista HCPA publica trabalhos na área da saúde. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores.

Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: Revista HCPA, Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

### Tipos de colaboração

**Editoriais.** Esta seção inclui o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

**Artigos originais.** São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras, com um total de 5 figuras ou tabelas e, no máximo, 40 referências.

**Artigos especiais e de revisão.** Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e

profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da Revista. Os artigos especiais não devem ter mais de 3.000 palavras, com um total de 5 figuras ou tabelas e, no máximo, 40 referências.

### Imagens diagnósticas.

Imagens elucidativas de situações médicas, com 2 a 3 imagens acompanhadas de um texto de, no máximo, 20 linhas.

**Relatos de casos.** Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder 2.000 palavras, com um total de 3 tabelas ou figuras e, no máximo, 25 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

### Seções anatomoclínicas e grand rounds.

Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de seções anatomoclínicas previamente apresentadas no HCPA.

### Cartas ao Editor.

Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da Revista. Não devem exceder duas laudas.

**Resumos** de dissertações e teses de programas de pós-graduação da UFRGS.

### Instruções para os autores

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos (conforme Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos mais adiante.

### Submissão dos trabalhos

Os autores deverão submeter duas cópias da colaboração, juntamente com arquivo em disquete (Word), uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos

experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol.

Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA  
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
CEP 90035-903  
Porto Alegre, RS, Brasil.

Todos os artigos serão avaliados por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas. Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete da versão final do artigo em Word. O texto em versão eletrônica deverá ser digitado sem formatação (sem estilos), alinhado à esquerda e sem separação de sílabas. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

#### **Direitos autorais**

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para

publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original.

Uma cláusula prevendo a cessão dos direitos está incluída na Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que deverá ser assinada por todos os autores e enviada juntamente com as quatro cópias da colaboração submetidas para avaliação pelo Conselho Editorial.

#### **Página de rosto**

As colaborações submetidas à Revista HCPA devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações:

TÍTULO da colaboração, em português e em inglês (ou em espanhol e em inglês).

NOME completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem. Até CINCO unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (MeSH - Medical Subject Headings).

Contagem do NÚMERO DE PALAVRAS do texto do artigo.

ENDEREÇO completo, telefone e correio eletrônico do autor responsável pela correspondência.

#### **Resumo**

Os artigos originais e as comunicações devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo.

Os artigos de revisão e outras

colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês. Relatos de caso deverão apresentar resumos de até 100 palavras, com tradução para inglês.

#### **Corpo do artigo**

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto.

A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que seja possível a outros autores a repetição do experimento descrito.

Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos.

Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

#### **Agradecimentos**

Uma nota de agradecimentos deve ser incluída no final do

texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

### Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo.

As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto.

Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

### Artigos de periódicos

#### Artigo padrão

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3. Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os três primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.":

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

#### Organização como autor do artigo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

#### Artigos sem autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

#### Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

#### Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

#### Cartas ou outros tipos especiais de artigos

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

#### Livros e outras monografias

#### Autor pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

#### Editor ou compiladores como autor

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

#### Capítulo de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. Pp. 465-78.

#### Anais de congresso

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

#### Artigo apresentado em congresso

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

#### Tese ou dissertação

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertação]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

#### Outros tipos de materiais

#### Artigos de jornal

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

#### Audiovisuais

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

### **Artigos ou livros no prelo**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. No prelo 1996.

### **Material eletrônico**

#### **Artigo de periódico em formato eletrônico**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### **Monografia eletrônica**

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### **Tabelas**

As tabelas e quadros devem ser apresentados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (tabela 1, tabela 2,

etc.). Todas as tabelas devem ser referidas no texto.

Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

#### **Figuras**

Devem ser apresentados, em folhas separadas, com suas legendas, em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras devem ser referidas no texto e numerados consecutivamente com números arábicos (figura 1, figura 2, etc.).

#### **Abreviaturas**

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título não deve conter abreviaturas.

### **Experiências com seres humanos e animais**

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da Revista HCPA devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: Declaration of Helsinki; e Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23).

Além destes documentos internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7.



## GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

Revista HCPA publishes works in the medical area. Manuscripts submitted for evaluation by the Editorial Board are accepted in Portuguese, English, or Spanish. All manuscripts will be evaluated by the Editorial Board, based on reviews by two referees.

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

### Contents of the Journal

**Editorial.** This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in *Revista HCPA*.

**Original articles.** These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 3.000 words, with a total of 5 figures or tables and up to 40 references.

**Special and review articles.** These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching, research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 3.000 words, with a total of 5

figures or tables and up to 40 references.

### Diagnostic images.

Images suggestive of medical conditions, with 2 to 3 images and a text of up to 20 lines.

**Case studies.** These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than 2.000 words, with a total of 3 tables or figures and up to 25 references. Case studies are not a review of literature.

**Grand rounds.** This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Letters to the Editor.** Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

**Abstracts** of theses and dissertations presented at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

### Preparation of manuscripts

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* should follow the

Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained at the Graduate and Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relevant details regarding this style are described in these guidelines.

### Submission

Authors will send two copies of the manuscript along with a diskette containing the electronic version of the text (Word), a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions.

Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 1 in (2.5 cm) margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors should use Arial size 11 font.

Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA  
Grupo de Pesquisa e Pós-  
Graduação  
Hospital de Clínicas de Porto  
Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
Largo Eduardo Zaccaro Faraco  
CEP 90035-903 Porto Alegre,  
RS, Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance. After acceptance, the Editorial Board will request an electronic copy of the article. This should be sent in a 3½ inch diskette. Text should be typed in Word for Windows, minimally formatted, aligned at left, without word separation. Diskettes should be labeled with date, name and telephone number of the corresponding author and abbreviated title.

#### **Copyright**

The copyright of articles published in Revista HCPA will be held by the journal. A copy of the checklist, signed by all authors, must be attached to all submissions. Authors can use the same results in collaborations submitted to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published in whole or in part and states the primary reference.

#### **Face page**

Manuscripts submitted to Revista HCPA must include a face page with the following information:  
TITLE.  
FULL name of all authors with credentials and institution of affiliation.  
Up to FIVE key words in English

and Portuguese; the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

WORD COUNT for the main text. Complete ADDRESS, telephone number, and email of the corresponding author.

#### **Abstract**

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words.

Case reports must include abstracts of up to 100 words. Abstracts must be submitted in English and Portuguese.

#### **Body of the article**

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion.

The introduction must state the objectives of the study being described and its importance; also, a review of relevant literature and the development of the topic must be presented in the Introduction.

In Materials and Methods, authors should describe in detail procedures, statistics, and other forms of analysis employed, so as to allow duplication of the experiment being described by other authors.

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments

described in Materials and Methods.

In the Discussion, authors will comment on the results and the relationship with data from the review of literature. Conclusions will be described in this section (unless authors include a separate Conclusions section). New and original aspects presented in the article should be emphasized. Data presented in previous sections such as Introduction and Results should not be repeated exhaustively in the Discussion.

#### **Acknowledgments**

These should be included at the end of the manuscript if relevant, e.g., to acknowledge financial support. Persons who have contributed intellectually to the work but whose contributions do not justify authorship should be named in this section.

#### **References**

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers interested in learning more about specific points mentioned in the article. References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted..." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

Examples of different types of references are shown below:

**Articles in journal**

**Standard journal article**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

If the article has more than six authors, the first three names should be cited followed by "et al.":

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

**Organization as author:**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

**No author given**

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

**Volume with supplement**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

**Issue with supplement**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

**Letters and other special articles**

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's

disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

**Books and other monographs**

**Personal author(s)**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

**Editor(s), compiler(s) as author(s)**

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

**Chapter in a book**

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. Pp. 465-78.

**Conference proceedings**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

**Conference paper**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

**Dissertation**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St

Louis (MO): Washington Univ; 1995.

**Other published materials**

**Newspaper article**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

**Audiovisual material**

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

**Forthcoming publications**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

**Electronic material**

**Journal article in electronic format**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

**Monograph in electronic format**

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

**Tables**

Tables should be typed on separate pages and numbered consecutively using Arabic numerals (table 1, table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use superscript letters.

**Figures**

Should be submitted with their legends on separate pages. Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (figure 1, figure 2, etc.).

**Abbreviations**

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be

introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be defined in footnotes or in the legend.

**Human and animal experiments**

Authors should follow the Declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the Care

and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

# CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

## FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation;
- Full address, telephone and email of corresponding author.

## BODY OF THE ARTICLE

- Abstract and key-words in English and Portuguese;
- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end of the table and indicated with superscript letters;
- Figures are numbered with Arabic numerals;

- The text is organized according to the IMRAD style;
- There are no abbreviations in the title or summary;
- In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures;
- Patients are identified by numbers, not by initials.

## REFERENCES

- All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance;
- References were checked and carefully formatted. Titles of

journals were abbreviated according to the Index Medicus;

- The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six three names have been listed, followed by *et al.*

## GENERAL FORMAT

- The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins;
- Two copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*;
- This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

## COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to resubmit or submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.

**BRANCA**

**ANÚNCIO**