



Sociedade
Norte - Nordeste
de Cardiologia

Revista Norte Nordeste de Cardiologia

Volume 2, Nº 1, Março 2012

Editorial

O Papel da Investigação Científica na Formação do Médico

Artigo de Revisão

Baixo Peso ao Nascimento e Hipertensão Arterial na Vida Adulta: Novos Desafios na Cardiologia Pediátrica

Artigos Comentados

Long-term Prognostic Value of Dobutamine Stress Echocardiography in Diabetic Patients with Limited Exercise Capability: A 13-Year Follow-Up Study

Comparação da Eficácia do Teste Ergométrico com ou sem Cintilografia Miocárdica em Mulheres Sintomáticas com Suspeita de Doença Arterial Coronária

AVERROES Trial

Resumo dos Trabalhos Premiados no Congresso Bahiano de Cardiologia em 2011

Memórias da Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia

Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia – como surgiu

Mensagem do Presidente da SNNC



Sociedade
Norte - Nordeste
de Cardiologia

Revista Norte Nordeste de Cardiologia

Volume 2, Nº 1, Março 2012

Índice Remissivo

Editorial

O Papel da Investigação Científica na Formação do Médico

ARMENIO COSTA GUIMARÃES

.....página 01

Artigo de Revisão

Baixo Peso ao Nascimento e Hipertensão Arterial na Vida Adulta: Novos Desafios na Cardiologia Pediátrica

SANDRA DA SILVA MATTOS

.....página 04

Artigos Comentados

Long-term Prognostic Value of Dobutamine Stress Echocardiography in Diabetic Patients with Limited Exercise Capability: A 13-Year Follow-Up Study

ANA GARDENIA LIBERATO PONTE FARIAS, MÁRCIA MARIA CARNEIRO

.....página 17

Comparação da Eficácia do Teste Ergométrico com ou sem Cintilografia Miocárdica em Mulheres Sintomáticas com Suspeita de Doença Arterial Coronária

RICARDO QUENTAL COUTINHO

.....página 19

AVERROES Trial

ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA

.....página 21

Resumo dos Trabalhos Premiados no Congresso Bahiano de Cardiologia em 2011

.....página 24

Memórias da Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia

Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia – como surgiu

DR. JOSMAR DE CASTRO ALVES

.....página 26

Mensagem do Presidente da SNNC

.....página 27

Editor da Revista da Sociedade Norte e Nordeste de Cardiologia: Gilson Soares Feitosa - BA

Coeditores

Cardiologia Clínica	Paulo Roberto Pereira Toscano	PA
Cirurgia Cardíaca	José Teles de Mendonça	SE
Cardiologia Intervencionista	José Klauber Roger Carneiro	CE
Cardiologia Pediátrica	Sandra da Silva Mattos	PE
Métodos Diagnósticos por Imagem	Mario Seixas Rocha	BA
Arritmias e Dispositivos Eletrônicos Implantáveis	Luiz Pereira de Magalhães	BA
Cardiologia do Exercício	Pedro Ferreira Albuquerque	AL
Memórias da Cardiologia do NN	José Nogueira Paes Junior	CE

Conselho Editorial

ADRIANO DOURADO - BA
ALAYDE MENDONÇA - AL
ALEXSANDRO FAGUNDES - BA
ANDRE ALMEIDA - BA
ANGELA MARIA PONTES BANDEIRA DE OLIVEIRA - PE
ANTENOR PORTELA - PI
ANTONIO CARLOS SALES NERY - BA
ANTONIO CARLOS SOUSA - SE
ANTONIO LOUREIRO GOMES - PB
ARISTÓTELES COMTE DE ALENCAR - AM
ARMÊNIO GUIMARÃES - BA
AUDES FEITOSA - PE
BRIVALDO MARKMAN - PE
CARLOS ROBERTO MARTINS - CE
CARLOS ROBERTO RIBEIRO DE MORAES - PE
CESIMAR SEVERIANO DO NASCIMENTO - RN
CEZÁRIO MARTINS - CE
DIÁRIO SOBRAL - PE
DINALDO CAVALCANTI DE OLIVEIRA - PE
EDGARD VICTOR - PE
EDMUNDO CAMARA - BA
EDUARDO DARZÉ - BA
FÁBIO VILAS BOAS - BA
FRANCISCO DAS CHAGAS MONTEIRO JR. - MA
GENILDO FERREIRA NUNES - TO
GEODETE BATISTA - SE

GILSON FEITOSA FILHO - BA
GILVAN DOURADO - AL
GUSTAVO FEITOSA - BA
HILTON CHAVES JR. - PE
ISABEL CRISTINA BRITTO GUIMARÃES - BA
IVAN ROMERO RIVERA - AL
JADELSON ANDRADE - BA
JOÃO DAVID DE SOUZA NETO - CE
JOÃO LUIZ FALCÃO - CE
JOEL ALVES PINHO FILHO - BA
JOSÉ ALBUQUERQUE DE FIGUEIREDO NETO - MA
JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO - SE
JOSÉ BONIFÁCIO BARBOSA - MA
JOSÉ CARLOS BRITO - BA
JOSÉ GLAUCO LOBO FILHO - CE
JOSÉ LIRA MENDES FILHO - PI
JOSÉ MARIA PEREIRA GOMES - PE
JOSÉ SEBASTIÃO ABREU - CE
JOSÉ WANDERLEY NETO - AL
JOSÉ XAVIER DE MELO FILHO - MA
JOSMAR CASTRO ALVES - RN
JULIO BRAGA - BA
KERGINALDO TORRES - RN
LUCÉLIA MAGALHÃES - BA
LUIZ CLÁUDIO LEMOS CORREIA - BA
LUIZ CARLOS SANTANA PASSOS - BA

LUIZ EDUARDO FONTELE RITZ - BA
LURILDO SARAIVA - PE
MARCELO QUEIROGA - PB
MARCOS ANTONIO ALMEIDA SANTOS - SE
MARCO ANTONIO DE VIVA BARROS - PB
MARCO ANTONIO MOTA GOMES - AL
MARCUS VINICIUS ANDRADE - BA
MARIANO BRASIL TERRAZAS - AM
MAURICIO PAES LANDIM - PI
MAURÍLIO ONOFRE - PB
NILZO RIBEIRO - BA
ODWALDO BARBOSA E SILVA - PE
PAULO JOSÉ BASTOS BARBOSA - BA
PEDRO NEGREIRO - CE
RAIMUNDO FURTADO - MA
RICARDO ELOY PEREIRA - BA
RICARDO LIMA - PE
ROBERTO PEREIRA - PE
ROQUE ARAS - BA
RUI FARIA FILHO - RN
SÉRGIO MONTENEGRO - PE
WANEMMAN ANDRADE - BA
WESLEY S. DE MELO - PA
WILSON OLIVEIRA JUNIOR - PE

Diretoria da Sociedade Norte e Nordeste Biênio 2012/2013

PRESIDENTE

ARISTÓTELES COMTE DE ALENCAR FILHO - AM

VICE-PRESIDENTE

JOSÉ BONIFÁCIO BARBOSA - MA

DIRETOR ADMINISTRATIVO

MÚCIO GALVÃO DE OLIVEIRA FILHO - RN

DIRETOR FINANCEIRO

JOÃO DAVID DE SOUZA NETO - CE

DIRETOR DE COMUNICAÇÃO

CELI MARQUES SANTOS - SE

DIRETOR DE QUALIDADE ASSISTENCIAL

ANTONIO DELDUQUE DE ARAÚJO TRAVESSA - PA

DIRETOR CIENTÍFICO

GILSON FEITOSA FILHO - BA

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA CARDÍACA

PRESIDENTE

MAURO ARRUDA FILHO - PE

MAUROFILHO@SMARTSAT.COM.BR

DEPARTAMENTO DE HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INVASIVA

PRESIDENTE

MARCELO QUEIROGA - PB

MANTCARTAXO@CARDIOL.BR

DEPARTAMENTO DE ARRITMIAS CARDÍACAS

PRESIDENTE

WESLEY DUÍLIO SEVERINO DE MELO

DEPARTAMENTO DE ELETROFISIOLOGIA E ESTIMULAÇÃO CARDÍACA

PRESIDENTE

STELA MARIA VITORINO SAMPAIO

Relação de Ex-Presidentes da SNNC

FREDERICO AUGUSTO L. E SILVA - CE

GESTÃO 87-88

PEDRO J. NEGREIROS DE ANDRADE - CE

GESTÃO 89/90

RICARDO ANTÔNIO ROSADO MAIA - PB

GESTÃO 91/92

MÚCIO GALVÃO DE OLIVEIRA FILHO - RN

GESTÃO 93/94

JOSÉ WANDERLEY A. NETO - AL

GESTÃO 95

ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA - SE

GESTÃO 96

FERNANDO JOSÉ LIANZA DIAS - PB

GESTÃO 97/98

ÁLVARO JOSÉ DA COSTA BARROS - RN

GESTÃO 99/00

PEDRO FERREIRA DE ALBUQUERQUE - AL

GESTÃO 01/02

JOSÉ BENEDITO BUHATEN - MA

GESTÃO 03/04

ANTONIO SALES NERY

GESTÃO 2005

MARLY MARIA UELLENDahl

GESTÃO 06/07

JOSMAR DE CASTRO ALVES

GESTÃO 08/09

JOSÉ XAVIER DE MELO FILHO

GESTÃO 10/11

Presidentes Atuais das Regionais que compõem a SNNC

SBC/AL

ALFREDO AURELIO MARINHO ROSA

SBC/AM

JAIME GIOVANY ARNEZ MALDONADO

SBC/BA

AUGUSTO JOSÉ GONÇALVES DE ALMEIDA

SBC/CE

EDUARDO ARRAIS ROCHA

SBC/MA

MAGDA LUCIENE DE SOUZA CARVALHO

SBC/NNE

ARISTOTELES COMTE DE ALENCAR FILHO (AM)

SBC/PA

CLAUDINE MARIA ALVES FEIO

SBC/PB

ALEXANDRE JORGE DE ANDRADE NEGRI

SBC/PE

SILVIA MARINHO MARTINS

SBC/PI

RICARDO LOBO FURTADO

SBC/RN

CARLOS ALBERTO DE FARIA

SBC/SE

EDUARDO JOSÉ PEREIRA FERREIRA

SBC/TO

ADALGELE RODRIGUES BLOIS

O Papel da Investigação Científica na Formação do Médico

Armenio Costa Guimarães^{1,2}

Faculdade de Medicina da Universidade da Bahia - Professor Emérito¹; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública², Bahia – Brasil

A pesquisa é uma condição inerente ao ser humano, motivada pela necessidade de compreensão dos variados aspectos do ambiente que o rodeia, a fim de poder se ajustar aos mesmos e encontrar soluções para os desafios que este ajuste impõe. Foi através da pesquisa que a nossa espécie evoluiu, levando a uma série de avanços em todos os campos da atividade humana. A observação de certos fenômenos leva à formulação de hipóteses sobre o seu mecanismo, primeiro passo para a busca do conhecimento através do questionamento contido na hipótese. Foi assim que Isaac Newton, na Universidade de Cambridge, no século XVII, formulou as sua Lei de Gravitação Universal e a sua Terceira Lei sobre a Mecânica, as quais permitiram que o homem conquistasse o espaço, chegando à lua, e propiciasse o rápido deslocamento através da jato propulsão.

O desenvolvimento e a lapidação da capacidade de observação é o primeiro passo para o aprendizado, levando a um projeto de pesquisa. A observação não se restringe a apenas visualizar um fenômeno ou um fato, vai mais além, despertando o interesse sobre as causas, o significado e as possíveis consequências, positivas e/ou negativas do mesmo. No exercício da medicina, esta é uma etapa fundamental na avaliação de uma doença, quer expressa no indivíduo, como condição clínica, ou numa coletividade, no seu contexto epidemiológico. É assim que nasce a hipótese clínica de doença de Parkinson, quando se observa a marcha e os tremores das mãos, características da doença, quando do primeiro contacto com o cliente. Em termos populacionais, a observação clínica de que pacientes com infarto agudo do miocárdio, angina do peito ou acidente vascular encefálico(AVE) eram, com frequência, hipertensos e/ou diabéticos e/ou dislipidêmicos e/ou tabagistas levou à hipótese da possível associação entre estas condições (Preditores) e os eventos clínicos citados (Desfechos), e ao questionamento de relação causal entre os mesmos. A única maneira de comprovar esta hipótese foi planejar e desenvolver um projeto longitudinal, prospectivo, para estudar uma amostra populacional (coorte), representativa de uma população em que houvesse uma proporção suficiente

de indivíduos com os possíveis preditores, hipertensão e/ou diabetes e/ou dislipidemia e/ou tabagismo, a fim de observar se, ao longo dos anos, desfechos como infarto, angina ou AVE ocorriam com frequência significativamente maior nesses indivíduos. Esta hipótese foi comprovada pelo clássico estudo de Framingham, iniciado em 1948, na cidade de Framingham, Mass/USA, e que constituiu uma das importantes contribuições para a epidemiologia clínica atual na área cardiovascular, firmando o conceito dos Fatores de Risco Cardiovascular, o que permitiu a avaliação prospectiva do risco de doença e/ou morte, com base no tipo e número de fatores de risco presentes, e a aplicação racional de medidas preventivas, primárias ou secundárias.

Contudo, existe, entre a observação, a hipótese e uma ou mais questões a serem respondidas e o conhecimento a ser adquirido, uma ponte representada pela execução do projeto de pesquisa, o qual, uma vez concluído, deve ser divulgado para que a comunidade científica possa julgá-lo, devidamente, quanto à verdade dos resultados em relação ao objetivo proposto (acurácia) e à qualidade e confiabilidade das medidas que levaram à sua obtenção (precisão). Porém, antes da conclusão definitiva, o/os pesquisadores devem avaliar de modo crítico, o poder do seu estudo quanto à acurácia e precisão dos resultados (Discussão), comparando-os com o conhecimento atual e apontando limitações impostas pelo desenho do estudo e pela metodologia utilizada. E, ao mesmo tempo, mostrando que, apesar dessas limitações, a sua contribuição traz um acréscimo positivo ao tipo de problema estudado, inclusive sugerindo estudos adicionais nesse assunto. Assim, o aprendizado, teórico e prático, da execução de uma pesquisa, representa o complemento fundamental para a obtenção de investigações de boa qualidade, com resultados confiáveis.

Foi com base nesse tipo de educação, que Alexander Fleming, na primeira metade do século XX, 1928, descobriu a penicilina, marco inicial da era dos antibióticos, os quais representaram um dos grandes avanços da medicina ocidental, contribuindo para a diminuição da mortalidade por doenças

Editorial

infecciosas, bacterianas, o que propiciou um aumento da longevidade dos povos e marcou o início do ciclo atual de predominância das doenças crônico degenerativas. A mente perspicaz e cientificamente educada do cientista percebeu, num halo de lise em torno de uma colônia de estafilocócos, numa placa de Petri mofada, a possibilidade da destruição das bactérias pelo mofo. Em vez de lhe dar o destino habitual de uma placa mofada, resolveu identificar o agente lítico possuído por aquele mofo, o “*Penicillium*”, que mostava potente ação antibacteriana, batizando o preparado final de “Penicilina”, o que representou o elo inicial da cadeia que levou à preparação do primeiro antibiótico aplicável no ser humano, a penicilina, em 1940. Esta conquista representou o trabalho do patologista Howard Florey, do químico, Norman Heatly, e do bioquímico, Ernst Chain, em Oxford. A consagração do trabalho de Fleming e dessa equipe multiprofissional e transdisciplinar ocorreu em 6 de junho de 1944, com o desembarque das tropas aliadas na costa da Normandia, na França, durante a 2ª Guerra Mundial, salvando milhares de vidas que, caso contrário, teriam sido perdidas pela infecção dos ferimentos, em combate.

Outro exemplo, entre nós, foi a descoberta da Doença de Chagas, por Carlos Chagas, em 1934. Na localidade de Lassance, interior de Minas Gerais, para onde fora com a incumbência de controlar uma epidemia de malária, foi confrontado com a hipótese de que um inseto hematófago, que habitava as moradias mais primitivas e picava os moradores, preferencialmente no rosto, por isto denominado “barbeiro”, pudesse ser o transmissor de alguma doença na região. No seu limitado laboratório local, Chagas identificou um tripanosoma no intestino de um desses insetos. O passo seguinte foi a comprovação experimental, no sagui, no Instituto Manguinhos, para onde enviou amostras do inseto, de que o tripanosoma causava uma doença aguda. Este achado motivou a busca de casos agudos entre os moradores dos casebres de Lassance. Assim é que, em 23/04/1934, identificou o mesmo tripanosoma no sangue de uma menina com quadro febril agudo, marcando a descoberta de uma nova doença causada por um tripanosoma, cognominado *t.cruzi*, em homenagem a Oswaldo Cruz. Dai em diante, com vários colaboradores, partiu para intensa pesquisa em seres humanos, descrevendo o quadro agudo e crônico da doença, que podia se manifestar como uma miocardite aguda e/ou crônica, hoje conhecida como Doença de Chagas, causadora da Miocardite Crônica Chagásica. Um fato inédito no trabalho de Carlos Chagas e colaboradores foi a capacidade de descrever a doença, desde o agente etiológico e do seu ciclo evolutivo até os seus principais aspectos clínicos.

O estímulo às atividades de pesquisa como parte da educação médica deve ter como objetivo primário o desenvolvimento da capacidade de observação, criando hipóteses e levantando questões sobre a epidemiologia, etiopatogênica, mecanismos, tratamento e prevenção das principais doenças que nos desafiam na atualidade, tendo como principal foco as doenças crônico degenerativas, a fim de que a meta principal seja evitá-las, protegendo a saúde (Educação Pró-Saúde). Neste contexto, a participação ativa como membro de um projeto de pesquisa, também propicia ao estudante a oportunidade de vivenciar todas as etapas já descritas e exemplificadas do projeto de pesquisa, e que, subjetiva e objetivamente, irão se incorporar na sua atitude profissional futura, mesmo que não venha a ser um pesquisador. Afinal de contas, como já mencionado, a abordagem sobre a saúde ou a doença no indivíduo ou numa população inclui todas as etapas de um projeto de pesquisa, cuja conclusão representa a interpretação crítica dos resultados, dentro das suas limitações e alternativas.

Na clínica, a observação do indivíduo se inicia com a impressão sobre o sujeito como um todo, o seu aspecto dinâmico inicial e a razão da sua ida ao médico (Queixa Principal), sobre a qual criamos uma hipótese e uma questão a ser respondida. Diante disto, construímos um projeto, cuja ferramenta inicial é o exame clínico, sobre o qual repousa 70% e, às vezes, 100% da afirmação ou negação da hipótese clínica. O sucesso desse projeto repousa na correta aplicação de princípios propedêuticos básicos e na excelência do investigador (médico). A acurácia e precisão da anamnese deve ser conduzida com a habilidade de evitar que seja distorcida por sugestões ao longo do interrogatório, assim como o exame físico deve ser executado com a devida correção propedêutica, a fim de que o resultado final represente dados o mais próximo possível da verdade (acurácia) e reproduzíveis com margem de erro aceitável (precisão). Em função das conclusões nestas etapas, o pesquisador utiliza ferramentas complementares, com tecnologias atuais de graus crescentes de complexidade, a começar pela avaliação laboratorial até a utilização de técnicas de imagem mais complexas, invasivas ou não, como o cateterismo cardíaco e a tomografia computadorizada do coração com múltiplos cortes, se assim for necessário. É preciso acentuar, contudo, dois pontos importantes, para que essas técnicas tenham o resultado desejado compatível com a sua sofisticação e elevado custo: 1) a excelência de quem obtém os resultados; 2) a competência clínica para utilizá-lo. As máquinas não fazem diagnósticos nem recomendam condutas; elas fornecem dados a serem utilizados de modo competente. Em relação a estes dois pontos fundamentais, é válido citar um

aforismo que serve para defini-los : “gaiola de ouro não faz passarinho cantar; passarinho bom canta em qualquer gaiola”.

Finalmente, quero deixar claro que os pontos aqui abordados se aplicam, não somente à medicina, mas, também, à vasta amplitude do conhecimento humano. Na área profissional, as atividades de pesquisa, no curso de graduação, têm sido institucionalizadas há longo tempo. Na UFBA, por exemplo, surgiram, de modo pioneiro, com auxílio da CAPES e do CNPq, a partir do período 1975-1979, em paralelo ao Programa Institucional de Capacitação Docente (PICD), patrocinado pela CAPES. Atualmente, são apoiadas por bolsas da Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado da Bahia (FAPESB) e das próprias instituições, sob o título de PIBIC (Plano Institucional de Bolsas de Iniciação Científica). Na área médica, esses programas ainda carecem de uma posição de destaque na Grade Curricular do Internato, o que impede resultados mais promissores. Atualmente, essas atividades de pesquisa são executadas no tempo disponível entre os estágios da grade curricular de disciplinas do curso médico, com prejuízo no desenvolvimento do projeto. É um aspecto

a ser revisto em profundidade, tal é o proveito que a pesquisa orientada pode trazer para a futura atividade profissional do indivíduo. Além disto, é importante enfatizar o caráter inter e transdisciplinar que deve ter a pesquisa, como foi ilustrado nos exemplos citados. Um projeto de pesquisa durante a graduação é, também, uma oportunidade de integração de futuros profissionais de saúde, a fim de melhor prepará-los para a manutenção da saúde e para a prevenção primária e secundária das doenças crônicas degenerativas.

Finalmente, num enfoque ainda mais amplo, é preciso aplicar o princípio da pesquisa como atividade fundamental do ser humano, a ser desenvolvida em paralelo com a educação, a partir da infância, com as suas adaptações necessárias aos cenários e respectivos atores, a fim de criar mentes com poder criativo e inovador, com o entendimento de que o conhecimento é inesgotável, e necessita de contribuições adaptáveis aos diversos cenários e atores que o compõem, permitindo acabar com a colonização científica e tecnológica que ainda mantém uma grande desigualdade entre povos e nações.

Baixo Peso ao Nascimento e Hipertensão Arterial na Vida Adulta: Novos Desafios na Cardiologia Pediátrica

Sandra da Silva Mattos

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil

A hipertensão arterial sistêmica constitui um grave problema de saúde pública não apenas devido à sua elevada prevalência em todas as Sociedades mas também pela sua associação com as principais doenças crônicas não transmissíveis dos adultos, notadamente a doença coronariana, o acidente vascular cerebral, a insuficiência cardíaca, a doença renal terminal e a doença vascular periférica, patologias responsáveis por mais de 60% de todos os óbitos no planeta (http://www.who.int/chp/about/integrated_cd/en/), (STAESSEN, WANG et al, 2003; ZANDI-NEJAD, LUYCKX et al, 2006; LAWES, VANDER et al, 2008).

Apesar de intensa pesquisa nesse campo, a etiologia da hipertensão arterial e demais doenças crônicas não transmissíveis permanece desconhecida. Fatores genéticos e

hábitos de vida dos adultos são frequentemente considerados como suas causas subjacentes; no entanto, a coexistência frequente de hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemias, resistência à insulina e doença renal crônica sugere um mesmo fenômeno causal subjacente ao seu desenvolvimento (WILLIAMS, CLARK et al, 1991; HALES, BARKER et al, 1991).

O ambiente intrauterino pode ser este fenômeno causal, como sugerido inicialmente por David Barker e colaboradores (BARKER e OSMOND, 1988; BARKER, WINTER et al, 1989). A hipótese de Barker, de uma programação fetal para doenças crônicas não transmissíveis, propõe que um estímulo ambiental adverso, como a restrição de nutrientes ou de oxigênio durante um período crítico do desenvolvimento fetal induz efeitos estruturais e funcionais no organismo em desenvolvimento com otimização do crescimento de órgãos-chave, como o cérebro, às expensas de outros órgãos, como as ilhotas beta do pâncreas. Prevendo um ambiente extra-uterino com baixo aporte calórico, o feto realiza mudanças adaptativas que levam a alterações metabólicas que objetivam lhe garantir melhores chances de sobrevivência. Essas adaptações podem manter-se favoráveis se as condições pós-natais continuarem semelhantes às da vida intrauterina, ou se tornarem deletérias, caso a nutrição pós-natal seja abundante (BARKER, 1993b; BARKER, 1995; BARKER, 1997).

A despeito da quantidade considerável de evidências acumuladas sobre uma programação intrauterina para as doenças da vida adulta, os mecanismos determinantes de tal programação ainda não estão completamente esclarecidos.

Considerando a morbimortalidade da hipertensão arterial e o peso das evidências em favor de uma origem intrauterina para o seu desenvolvimento, a busca de conhecimentos que possam levar a uma melhor identificação dos pacientes de risco pode levar à promoção de modificações significativas, não apenas na melhoria das condições de saúde desses indivíduos e das gerações futuras, como também na redução dos custos do Sistema de Saúde para com uma grande parte da população.

Objetivo

O objetivo deste trabalho foi o de revisar os principais trabalhos sobre as origens intrauterinas da doença e da saúde com ênfase na programação fetal da hipertensão arterial sistêmica.

Origens do desenvolvimento da doença e da saúde

Desde tão cedo quanto 1934, uma associação entre eventos precoces, principalmente a desnutrição na infância ou intra-útero, e a doença cardiovascular na vida adulta foi reconhecida (revisado por (MCMILLEN e ROBINSON, 2005) e por (GLUCKMAN, HANSON et al, 2007a).

Coube ao grupo dos Drs. Barker e Hales documentar, no final da década de 1980, uma forte associação entre baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, intolerância à glicose, resistência à insulina, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, obesidade, doença pulmonar obstrutiva e desordens da reprodução na vida adulta (BARKER, OSMOND et al, 1989a; BARKER, OSMOND et al, 1989b; BARKER, BULL et al, 1990; HALES, BARKER et al, 1991; BARKER, 1992a).

Esse grupo lançou a hipótese da programação intrauterina para o desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis

dos adultos, a qual propõe que, durante períodos críticos do desenvolvimento pré e pós-natal dos mamíferos, a nutrição e outros estímulos ambientais influenciam as vias do desenvolvimento e, conseqüentemente, induzem mudanças “permanentes” no metabolismo e susceptibilidade a doenças crônicas.

Subseqüentemente, estudos epidemiológicos em várias populações confirmaram esse fenômeno da “programação intrauterina” (RAVELLI, VAN DER MEULEN et al, 1998; CHALI, ENQUSELASSIE et al, 1998; BATESON, 2001). Fetos no outro extremo nutricional também parecem deter um risco elevado para as doenças crônicas do adulto (LAUNER, HOFMAN et al, 1993; MCCANCE, PETTITT et al, 1994; DAS e SYSYN, 2004).

A programação resulta de um balanço entre a carga genética do indivíduo e o ambiente onde ele se desenvolve. (GLUCKMAN e HANSON, 2004) Ela pode afetar o desenvolvimento do indivíduo nos níveis genético, celular, orgânico ou sistêmico (GLUCKMAN, HANSON et al, 2007b; TURUNEN, AAVIK et al, 2009).

Dentre os mecanismos epigenéticos envolvidos estão a metilação do DNA e a alteração das histonas, o que pode levar a diferentes níveis de expressão, com conseqüente alteração na síntese proteica. De fato, trabalhos recentes demonstram que o proteoma de recém-nascidos com crescimento intrauterino restrito difere daqueles nascidos adequados para a idade gestacional (WANG, CHEN et al, 2008; KARAMESSINIS, MALAMITSI-PUCHNER et al, 2008; SHEN, XU et al, 2010; WANG, WU et al, 2010). Estudos clínicos e experimentais também demonstram alterações na metilação do DNA em situações associadas com o crescimento intrauterino restrito, como a pré-eclâmpsia e a insuficiência placentária (YUEN, PENAHERRERA et al, 2010; THOMPSON, FAZZARI et al, 2010).

No nível celular, a programação pode levar a alterações na densidade dos receptores ou na quebra metabólica dos mensageiros. Estudos com imunistoquímica documentaram alteração na densidade de receptores placentários em humanos, bem como em outros órgãos, como rins e cérebro em fetos com crescimento intrauterino restrito (CHALLIER, BASU et al, 2008; ALWASEL e ASHTON, 2009).

A repercussão da programação em nível orgânico se dá mediante alterações estruturais e/ou mudanças no volume dos órgãos. O menor número de néfrons encontrado no crescimento intrauterino restrito é um dos exemplos mais estudados desse efeito (WLODEK, WESTCOTT et al, 2008a; THOMAS e KASKEL, 2009; DOTSCHE, 2009), porém alterações semelhantes já foram encontradas em vários outros órgãos (SCHWITZGEBEL, SOMM et al, 2009; VARVARIGOU, 2010;

THORNBURG, O'TIERNEY et al, 2010). O próprio fato de “ser pequeno” para a idade gestacional pode ser considerado o principal marcador da programação.

Finalmente, em nível sistêmico há uma reprogramação dos eixos hormonais com resposta alterada ao estresse (2010; REYNOLDS, 2010; MORRISON, DUFFIELD et al, 2010).

A Figura 1, adaptada de Nuyt resume os níveis da programação e as principais vias conhecidas e propostas pelas quais o ambiente intrauterino pode levar à disfunção endotelial e à hipertensão arterial na vida adulta.

O principal fator ambiental desencadeador da programação parece ser a nutrição materna e a capacidade da placenta de transferir nutrientes e oxigênio para o feto (GUILLOTEAU, ZABIELSKI et al, 2009; CHMURZYNSKA, 2010). Inúmeros trabalhos clínicos relacionam aspectos de disfunção nutricional, em particular a deficiência proteica mas também de vitaminas e outros micronutrientes, com o crescimento intrauterino alterado e o desenvolvimento das doenças crônicas ao longo do curso de vida dos indivíduos (MERLETBENICHO, VILAR et al, 1997; YAJNIK, 2006; BROUGH, REES et al, 2010)

Modelos experimentais em animais já foram utilizados para corroborar esses achados, seja por restrição calórica global, por restrição proteica, ou por insuficiência placentária conseqüente à ligadura da artéria umbilical (OYAMA, PADBURY et al, 1992; KARADAG, SAKURAI et al, 2009)

O estresse oxidativo também é fator importante na programação fetal e está frequentemente presente nas gestações de bebês com alteração de crescimento, seja por hipertensão, pré-eclâmpsia, fumo, obesidade, infecção ou inflamação (LUO, FRASER et al, 2006). Outros fatores adversos implicados na gênese da programação incluem estresse, consumo de álcool, fumo, distúrbios hormonais, uso de drogas, hiperuricemia e disfunção placentária. (ORNOY e ERGAZ, 2010; THORNBURG, O'TIERNEY et al, 2010).

Apesar das inúmeras evidências em favor de uma origem intrauterina para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta, os mecanismos por meio dos quais o feto é “programado” para desenvolver essas doenças ainda continuam pouco esclarecidos (LUCAS, 1998; GLUCKMAN e HANSON, 2004).

Discutiremos a seguir as principais hipóteses propostas para explicar a “programação” fetal.

Modelo do Genótipo Econômico

Bem antes da proposição da hipótese de Barker ou da realização do Projeto Genoma, Neel propôs a hipótese do “genótipo econômico” para explicar a associação

Artigo de Revisão

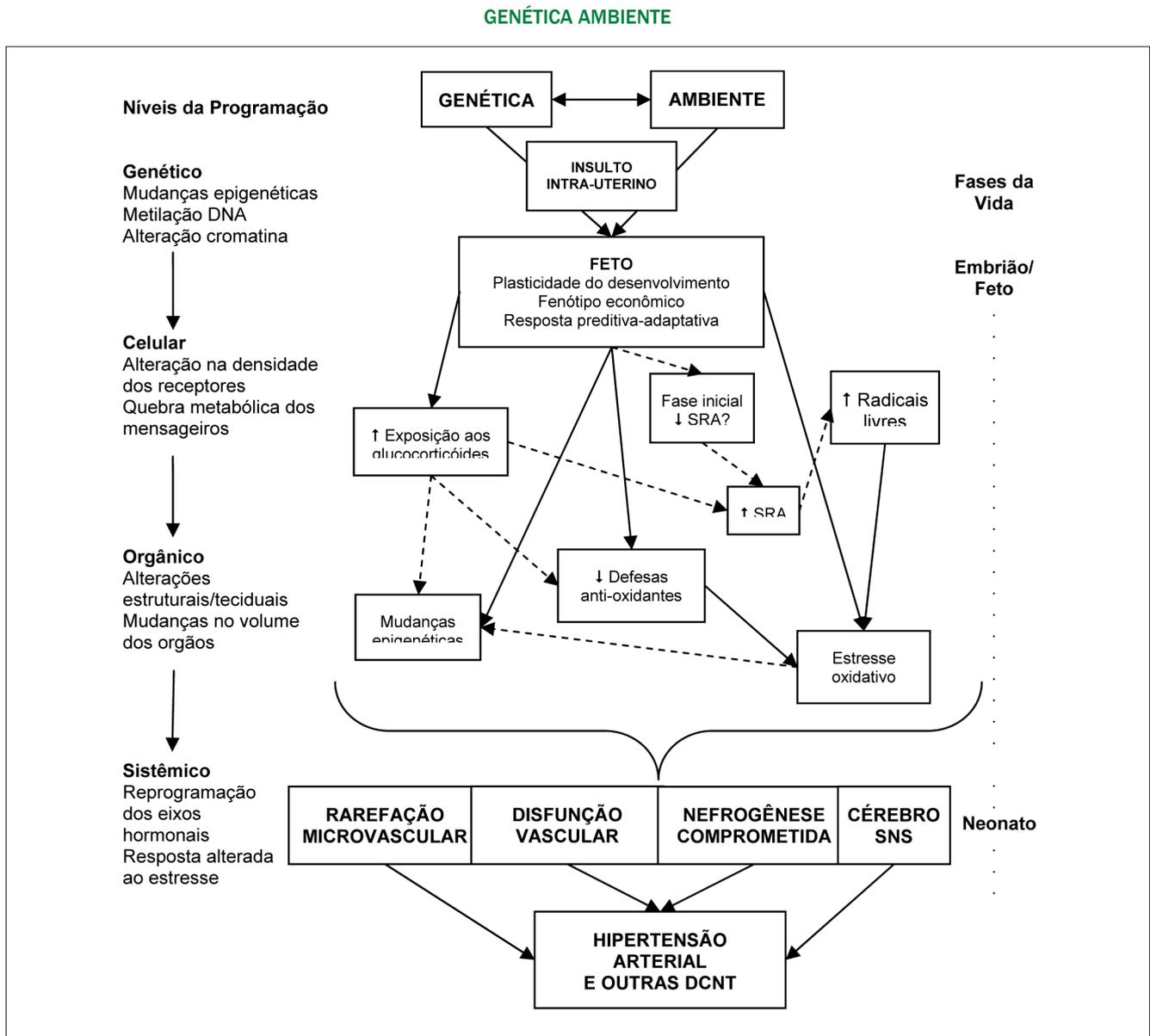


Figura 1 - Sumário da "programação" fetal para as doenças dos adultos, (gene - célula - órgão- sistema) com as vias conhecidas (setas fechadas) e potenciais (setas pontilhadas), por meio das quais o ambiente perinatal pode levar à disfunção vascular, hipertensão arterial e outras doenças crônicas não transmissíveis nos adultos . (Adaptado de NUYT, 2008).

fisiopatológica entre eventos adversos no início da vida e doenças crônicas na fase adulta (NEEL, 1962). De acordo com essa hipótese, "genes econômicos" ou "poupadores" selecionados pelo organismo em momentos de limitação nutricional aumentariam a capacidade de estocar gorduras. Esses genes econômicos dariam uma vantagem ao indivíduo em ambientes de baixo aporte calórico, reduzindo a utilização da glicose e limitando o crescimento do organismo. Se os indivíduos com esse genótipo se deparassem com um ambiente sem limitação alimentar e pouco gasto energético na vida extra-uterina, eles teriam um risco aumentado para

desenvolver o diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica (LEVRAN, 2001).

De acordo com este modelo, os "genes econômicos" teriam permitido a nossos ancestrais sobreviverem em períodos de restrição alimentar ("caça-estocagem"), mas nos colocariam sob o risco de doenças, especialmente à medida que dietas com maior aporte calórico são utilizadas e a longevidade aumenta nas Sociedades modernas (BATTERSHILL, HATTERSLEY et al, 1999).

Modelos unicamente genéticos, todavia, não conseguem explicar como os efeitos da restrição calórica na gestação

ou no início da vida de um indivíduo afetam a saúde desse próprio indivíduo, como demonstrado na coorte da fome da Holanda, e em vários modelos animais (ROSEBOOM, VAN DER MEULEN et al, 2001).

Para tentar explicar os efeitos da programação observados em humanos e animais, a curto e médio prazo, outros modelos foram propostos.

Modelo do fenótipo econômico e a hipótese de incompatibilidade (Mismatch)

Hales e Barker propuseram a hipótese do fenótipo econômico (BYRNE, WANG et al, 1992). Essa hipótese sugere que um mesmo genótipo pode dar origem a diferentes

fenótipos, a depender de influências ambientais precoces sobre as diferentes vias do desenvolvimento. “Dicas” do ambiente podem ser usadas como preditores, determinando, a partir de um grupo de trilhas do desenvolvimento, quais serão seguidas. Dessa forma, se a nutrição fetal é pobre, uma resposta adaptativa ocorre e leva a alterações no metabolismo. Na vida extrauterina, se o ambiente se mantiver pobre em nutriente, o indivíduo estará bem adaptado e terá melhores chances de sobrevivência. No entanto, se existir uma incompatibilidade entre o ambiente encontrado e o esperado (“mismatch”), um problema se estabelece (SINGHAL e LUCAS, 2004; JOBE, 2010). Esse conceito está sumarizado na Figura 2.

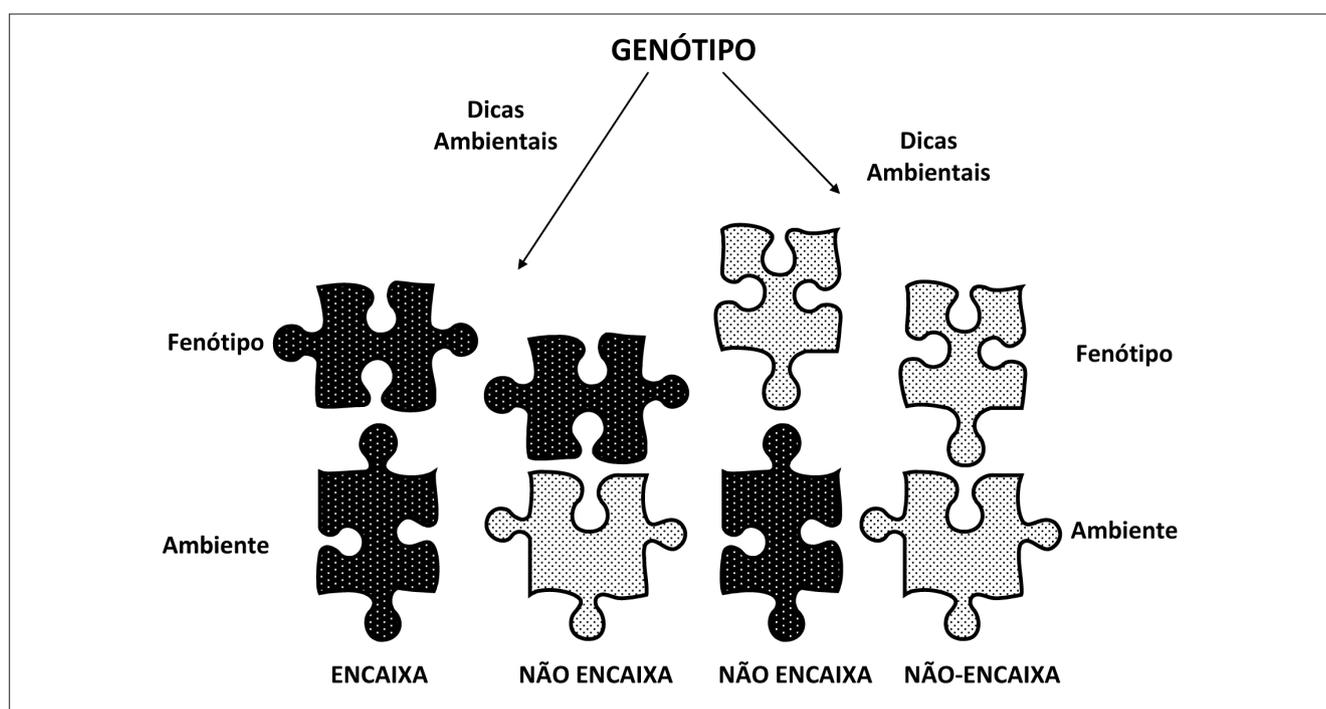


Figura 2 - Plasticidade do desenvolvimento. Um mesmo genótipo pode dar origem a diferentes fenótipos, a depender de influências ambientais precoces (pré, peri e pós-natal) sobre as diferentes vias do desenvolvimento. “Dicas” do ambiente podem ser usadas como preditores, determinando, a partir de um grupo de trilhas do desenvolvimento, quais delas serão seguidas. Se o ambiente não muda, o fenótipo do organismo se manterá adaptado ao ambiente ao longo de todo o seu curso de vida, como está representado pela forma e padrão no quebra-cabeça acima. No entanto, se o ambiente se modifica, daquele deduzido para um determinado padrão de desenvolvimento, então o fenótipo não se encaixará nas condições de vida pós-natal, o que predis põe ao desenvolvimento doenças ao longo do curso de vida do indivíduo. (Adaptado de Bateson et al. 2001).

Hipótese do crescimento pós-natal exagerado (Catch-up growth)

A hipótese do crescimento pós-natal exagerado foi inicialmente proposta por Singhal e Lucas para explicar a associação entre um crescimento rápido pós-natal em prematuros e o desenvolvimento da síndrome metabólica na vida adulta (LUCAS, 1998).

Em 1999, Cianfarelli et al definiram o termo crescimento compensatório (“catch-up growth”), baseado na hipótese

de que o organismo do recém-nascido com crescimento intrauterino restrito teria sido exposto a baixos níveis de insulina e IGF1 e, quando confrontado com níveis elevados desses hormônios na vida extrauterina, desenvolveria resistência à insulina como um mecanismo de defesa para a hipoglicemia. Essa hipótese traz uma importante implicação clínica, indo de encontro à prática neonatal da superalimentação, frequentemente utilizada nos recém-nascidos de baixo peso (CIANFARANI, GERMANI et al, 1999).

Artigo de Revisão

Modelos da plasticidade do desenvolvimento e resposta preditivo-adaptativa

As adaptações que o feto realiza em resposta a estímulos ambientais precoces e os caminhos delineados a partir daí são agrupados sob a expressão “plasticidade do desenvolvimento”, e são responsáveis pela grande variedade de fenótipos que podem resultar de um mesmo genótipo (BURDGE e LILLYCROP, 2010). Essas mudanças, não são dependentes do DNA, mas podem ser repassadas às gerações futuras.

Nesse caso, por meio de “dicas” do ambiente intrauterino, o indivíduo prevê e se prepara para o que acontecerá após o nascimento. A biologia experimental evidencia vários exemplos desse fenômeno. Na salamandra mexicana (*Ambystoma mexicanum* ou Axolotl), condições ambientais precoces determinam se o animal maduro será puramente aquático ou anfíbio (WEST-EBERHARD M.J., 2003). Já os ratos silvestres das pradarias norte-americanas, nascem com o pelo mais longo no outono, quando comparado aos animais nascidos na primavera, mesmo se tiverem nascido em dias com duração de luz e temperaturas idênticas. Neste caso, o ambiente intrauterino parece ser capaz de “informar” ao feto de que a duração e a temperatura dos dias está se reduzindo no primeiro grupo e aumentando no segundo (LEE e ZUCKER, 1988).

Todas essas hipóteses se propõem a explicar como, ainda na vida intrauterina, o feto realiza adaptações a partir da interação entre o seu genótipo e as influências ambientais, as quais levarão a um fenótipo específico, mais adaptado à sobrevivência e à reprodução no ambiente extrauterino previsto.

Programação fetal da hipertensão arterial

Como já citado anteriormente, uma associação entre baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta já foi demonstrada em inúmeros estudos clínicos e experimentais.

Os mecanismos e as vias fisiopatológicas que medeiam esse fenômeno, embora ainda pouco compreendidos, são provavelmente múltiplos e complexos. A maior parte da investigação das origens intrauterinas da hipertensão arterial na atualidade tem sido direcionada para os rins, o sistema neuroendócrino e a árvore vascular (NUYT, 2008).

Os rins

Os principais mecanismos renais implicados na programação intrauterina da hipertensão arterial são a redução no número de néfrons e as alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona (DOTSCH, PLANK et al, 2009).

A nefrogênese é um processo complexo que requer formação e reformação estrutural. Nele, a apoptose participa

de forma fundamental (KOSEKI, HERZLINGER et al, 1992). Adultos com hipertensão arterial essencial têm um número reduzido de néfrons (KELLER, ZIMMER et al, 2003). Baseados nessas observações e no fato de que a hipertensão arterial é mais prevalente em comunidades de menor nível socioeconômico, Brenner et al.

(BRENNER, GARCIA et al, 1988) propuseram que o baixo peso ao nascimento estaria associado a um déficit congênito no número de néfrons, o que levaria a uma menor excreção renal de sódio que, conseqüentemente, aumentaria a susceptibilidade à hipertensão arterial essencial, especialmente na presença de uma carga excessiva desse íon.

No cenário de perda de néfrons, os glomérulos restantes exibem uma hipertrofia compensatória ou glomerulomegalia e hiperfiltração (MANALICH, REYES et al, 2000). Essa adaptação, no entanto, se dá a partir de uma hipertensão intraglomerular, que prejudica o funcionamento dos glomérulos e perpetua o ciclo vicioso da constante perda de néfrons (HOSTETTER, OLSON et al, 1981).

Estudos histomorfométricos e epidemiológicos em bebês confirmam uma relação entre baixo peso ao nascimento, um menor número de néfrons e aumento da pressão arterial na vida adulta (HINCHLIFFE, LYNCH et al, 1992; LAW, SHIELL et al, 2002). Embora esses estudos sejam associativos e não possam provar uma relação causal, estudos em modelos animais confirmaram uma redução no número de néfrons em animais nascidos de mães com dieta hipoprotéica, ou com insuficiência placentária induzida pela ligação da artéria uterina, e demonstraram uma concordância entre o menor número de néfrons e o desenvolvimento de hipertensão arterial no animal adulto (PLANK, OSTREICHER et al, 2006; WLODEK, WESTCOTT et al, 2008).

Os mecanismos que associam um ambiente intrauterino adverso à redução do número de néfrons ainda não foram totalmente elucidados. Além da restrição proteica, fatores ambientais que interferem na nefrogênese incluem deficiência de vitamina A, zinco e ferro, hiperuricemia, ingestão de álcool e de certas drogas, como antibióticos aminoglicosídeos (SCHREUDER e NAUTA, 2007; KOLEGANOVA, PIECHA et al, 2009).

Um aumento no transporte renal de sódio num néfron hiperfiltrante ou uma ativação do sistema nervoso simpático são alguns dos mecanismos etiopatogênicos propostos para explicar a associação entre uma redução no número de néfrons e a hipertensão arterial sistêmica (MANNING, BEUTLER et al, 2002; INGELFINGER, 2003).

Não há dúvida sobre a influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) na nefrogênese, desde a

regulação da resistência capilar, à composição e ao volume do fluido extracelular e, em particular, à distribuição do sódio (YOSIPIV e EL-DAHR, 1996; GURON e FRIBERG, 2000). No entanto, se esse sistema tem papel causal ou associativo na programação intrauterina da hipertensão arterial ainda é um tema em debate.

Uma atividade aumentada da renina plasmática foi documentada no sangue do cordão de fetos com crescimento intrauterino restrito (TANNIRANDORN, FISK et al, 1990; KINGDOM, HAYES et al, 1999). No entanto, a maioria dos trabalhos sugere que no crescimento intrauterino restrito há uma supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona fetal, o que poderia ser um mecanismo causal para o número reduzido de néfrons (WOODS, 2000).

Estudos demonstram tanto uma participação do sistema RAA renal quanto do RAA sistêmico na programação da hipertensão arterial (ZIMMERMAN e DUNHAM, 1997). Em modelos animais da programação fetal por restrição proteica, o sistema RAA central também está supra regulado (PLADYS, LAHAIE et al, 2004).

Sistema neuroendócrino

Uma associação entre a programação da hipertensão arterial e a exposição excessiva aos glucocorticoides na vida fetal já foi documentada (O'REGAN, WELBERG et al, 2001; BERTRAM e HANSON, 2002). Em carneiros, uma breve exposição fetal a níveis elevados de dexametasona produziu animais de peso normal, porém hipertensos aos 3-4 meses de vida (DODIC, TANGALAKIS et al, 1998), além de níveis elevados de glicose no plasma materno, o que tem importância, já que a hiperglicemia interfere na nefrogênese (LANGLEY-EVANS, SHERMAN et al, 1999; GLASSBERG, 2002).

Em humanos, níveis elevados de cortisol foram documentados em associação com o crescimento intrauterino restrito (ECONOMIDES, NICOLAIDES et al, 1991). Em adultos, níveis plasmáticos de cortisol são inversamente proporcionais ao peso de nascimento (PHILLIPS, BARKER et al, 1998), o que pode, por sua vez, contribuir diretamente para a hipertensão arterial (SARUTA, 1996).

Experiências em modelos animais demonstram também que existe uma diferença nas respostas fisiopatológicas a um ambiente intrauterino adverso entre os gêneros. Hormônios sexuais, sob a modulação do sistema RAA, são mecanismos propostos para explicar essas diferenças. Em modelos animais de restrição nutricional global de leve a moderada, o aumento da pressão arterial é mais exacerbado nos machos da prole (LUYCKX e BRENNER, 2005; ZANDI-NEJAD, LUYCKX et al,

2006). Apenas uma restrição proteica severa nas mães produz efeitos semelhantes em ambos os gêneros da prole (WOODS, INGELFINGER et al, 2005). Já a nutrição calórica excessiva resulta em disfunção endotelial em ambos os gêneros, porém hipertensão apenas nas fêmeas (KHAN, TAYLOR et al, 2003).

Modelos animais de hipóxia também produziram disfunção vascular apenas nos machos da prole (WILLIAMS, HEMMINGS et al, 2005), enquanto a insuficiência placentária produz efeitos em ambos os gêneros, porém esses efeitos são apenas duradouros nos machos, após a puberdade (ALEXANDER, 2003; OJEDA, GRIGORE et al, 2007a; OJEDA, GRIGORE et al, 2007b). Nesses animais, a castração após 10 semanas normalizou a pressão arterial nos machos, enquanto a ovariectomia induziu hipertensão nas fêmeas.

Assim, os hormônios sexuais parecem assumir diferentes papéis na programação da hipertensão arterial de animais, com a testosterona contribuindo, possivelmente por meio do sistema RAA, para a elevação da pressão arterial na prole de animais submetidos à restrição proteica intra-útero, e o estradiol desempenhando um papel protetor contra a pressão arterial nas fêmeas adultas dessas mesmas proles.

Alguns estudos em humanos sugerem que a relação entre peso ao nascimento e doença cardiovascular pode estar relacionada às diferenças de gênero durante os padrões de crescimento iniciais, refletindo-se na velocidade do crescimento de meninos e meninas em Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 10 níveis semelhantes de nutrição materna (TAYLOR, WHINCUP et al, 1997; FORSEN, ERIKSSON et al, 1999).

Dessa forma, torna-se evidente o envolvimento neuroendócrino na programação da hipertensão arterial, sendo que o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal pode estar envolvido, ao mesmo tempo, como o alvo das influências ambientais ou como o mediador das relações entre eventos precoces e hipertensão na vida adulta (MEANEY, SZYF et al, 2007).

Sistema Cardiovascular

Dentre as principais alterações, do sistema cardiovascular, associadas à programação fetal para a hipertensão arterial estão as alterações na estrutura e função dos grandes vasos, a rarefação microvascular e a disfunção endotelial.

Alterações estruturais

As propriedades elásticas dos vasos são definidas pela quantidade de elastina na matrix extracelular. A matrix extracelular é um tecido complexo e heterogêneo, composto de colágeno, elastina, glicoproteínas e proteoglicanos. Além de

Artigo de Revisão

promover a integridade mecânica da parede dos vasos, esses constituintes possuem uma gama de ligantes insolúveis que induzem a sinalização celular para o controle da proliferação, migração, diferenciação e sobrevivência. Não apenas a quantidade da matrix extracelular sintetizada como também a qualidade do material que a compõe são fatores determinantes das mudanças na rigidez vascular e da hipertensão arterial (BRIONES, ARRIBAS et al, 2010).

O depósito da elastina tem o seu pico no final da gestação, caindo logo após o nascimento e sua vida média é muito longa, em torno de 40 anos, com troca extremamente lenta. Por esses motivos, um mecanismo proposto para explicar a rigidez arterial nesses indivíduos seria uma deficiência na síntese de elastina na aorta e em outras grandes artérias (MARTYN e GREENWALD, 1997). Essa hipótese foi recentemente corroborada por Burkhardt et al. que demonstraram um menor conteúdo de elastina nas artérias de bebês pequenos para a idade gestacional (BURKHARDT, MATTER et al, 2009).

Em idosos, a degeneração e a esclerose da camada média das grandes artérias é um fenômeno conhecido (SAWABE, 2010), que resulta em hipertensão arterial sistêmica e em

hipertrofia ventricular. Isto acontece em consequência da degeneração e apoptose das células do músculo liso da câmara média interna da aorta, o que leva à degradação da elastina e ao acúmulo de colágeno.

Modelos animais também corroboram essa hipótese (ANGOURAS, SOKOLIS et al, 2000). Em um modelo em porco, Angouras et al demonstraram que a alteração do suprimento sanguíneo na aorta torácica leva a uma morfologia anormal das fibras elásticas e colágenas da camada média o que resulta num aumento da rigidez aórtica em resposta a um número de estresses (BERRY e LOOKER, 1973; KHORRAM, MOMENI et al, 2007).

Há também evidências de que a rigidez arterial tenha uma origem genética complexa; no entanto a natureza dos genes e sua interação com o ambiente no desenvolvimento desse fenômeno ainda é desconhecida. Há vários genes candidatos e muitos deles podem alterar a estrutura e a função da parede arterial, estando envolvidos tanto nas vias de sinalização e controle da matrix extracelular quanto no sistema renina-angiotensinaaldosterona, no sistema adrenérgico e em outros sistemas vasoativos (CLEMITSON, DIXON et al, 2007; GRASSI, 2009). Identificar esses genes é importante, pois pode sugerir novos biomarcadores, assim como alvos para a redução da rigidez arterial (YASMIN e O'SHAUGHNESSY, 2008).

O aumento da rigidez das paredes de artérias, arteríolas e capilares está associado à hipertensão e à aterosclerose

em adultos (MEAUME, RUDNICH et al, 2001). Por meio da Doppler ecocardiografia com velocidade de onda de pulso (VOP), a rigidez arterial foi documentada em adolescentes e adultos jovens que nasceram com baixo peso (LURBE, TORRO et al, 2003; OREN, VOS et al, 2003), e em recém-nascidos prematuros (TAUZIN, ROSSI et al, 2006). Em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, uma pressão de pulso aumentada e um diâmetro diminuído da parede da aorta foram documentados (LEY, STALE et al, 1997). Skilton et al. observaram um espessamento médio-intimal, marcador de aterosclerose, em aortas abdominais de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional o que sugere que essas alterações estão presentes desde tão cedo quanto a vida intrauterina, corroborando mais uma vez a hipótese da programação intrauterina da hipertensão arterial (SKILTON, EVANS et al, 2005).

Rarefação microvascular

Aspecto importante no desenvolvimento da hipertensão arterial em humanos é a redução da densidade de arteríolas e vasos capilares, ou a rarefação microvascular (HE, MARCINIAK et al, 2010; GOLIGORSKY, 2010). A microvasculatura é formada por um balanço contínuo entre angiogênese de novo e regressão microvascular. Uma angiogênese alterada, juntamente com a diminuição regional do fluxo, contribui para a rarefação microvascular (HUMAR, ZIMMERLI et al, 2009). A rarefação microvascular é considerada uma consequência e não causa da hipertensão arterial. (LE NOBLE, STASSEN et al, 1998). Estudos em modelos animais de restrição alimentar demonstraram uma redução na densidade capilar muscular e um menor número de ramos das artérias mesentéricas nos fetos (PLADYS, SENNLAUB et al, 2005; KHORRAM, KHORRAM et al, 2007).

Em pacientes hipertensos, coronariopatas, há uma rarefação microvascular nas artérias coronárias que resulta em diminuição do fluxo-reserva, o que torna o miocárdio mais vulnerável à isquemia (HOENIG, BIANCHI et al, 2008).

Em humanos, o baixo peso ao nascimento já foi associado a uma vascularização anormal da retina em crianças e adultos (KISTNER, JACOBSON et al, 2002; HELLSTROM, DAHLGREN et al, 2004).

Esses achados sugerem que a rarefação microvascular é um fenômeno precoce e primário no desenvolvimento da programação da hipertensão arterial. Relatos que demonstram a rarefação microvascular em estágios precoces ou até antes do desenvolvimento Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 12 da hipertensão

corroboram essa hipótese (NOON, WALKER et al, 1997; ANTONIOS, SINGER et al, 1999; ANTONIOS, RATTRAY et al, 2003).

Disfunção endotelial

O papel do endotélio na fisiologia cardiovascular é crucial. Em condições normais, ele produz substâncias dilatadoras como o óxido nítrico, o principal fator de relaxamento derivado do endotélio. No entanto, em situações patológicas, como na hipertensão arterial, o endotélio transforma-se num órgão agressor e passa a ser uma fonte de fatores contráteis endotélio-derivados, como a endotelina, a angiotensina II, os prostanoídeos derivados da ciclooxigenase e os ânions superóxido. Os mecanismos precisos através dos quais o endotélio se transforma de órgão protetor em agressor ainda não estão completamente esclarecidos (VERSARI, DAGHINI et al, 2009).

A disfunção endotelial ocupa um papel central na gênese da hipertensão arterial pela diminuição da produção e função do óxido nítrico e de outros fatores vasoprotetores, e/ou da produção exagerada de vasoconstrictores proinflamatórios, o que ocasiona uma elevação do tônus vascular que contribui para a hipertensão, o remodelamento cardíaco e vascular e, eventualmente, uma lesão renal, micro e macrovascular (WONG et al, 2010).

Uma associação entre baixo peso ao nascimento e alteração da vasodilatação endotélio-dependente e endotélio-independente, bem como a diminuição da vasodilatação mediada por fluxo já foram demonstradas em neonatos, lactentes, crianças, adolescentes e adultos jovens (LEESON, KATTENHORN et al, 2001; FRANCO, CHRISTOFALO et al, 2006). Outros marcadores da disfunção endotelial, como os níveis séricos de óxido nítrico e ácido úrico, também já foram associados ao baixo peso ao nascimento (HRACSKO, HERMESZ et al, 2009; LAUGHON, CATOV et al, 2009).

Mecanismos propostos para explicar esses achados incluem uma redução na expressão e na atividade das sintases do óxido nítrico, um aumento da geração do ânion superóxido e redução da disponibilidade ou do metabolismo da L-arginina (GIL, LUCAS et al, 2005; LIGI, GRANDVUILLEMIN et al, 2010).

Uma associação entre baixo peso ao nascimento e comprometimento da vasodilatação endotélio-dependente já foi, portanto, demonstrada em inúmeros estudos humanos e experimentais. Estudos animais da restrição do crescimento intrauterino consequente à desnutrição materna corroboram com um comprometimento da vasodilatação endotélio-mediada na programação fetal da hipertensão

arterial (LAMIREAU, NUYT et al, 2002; BRAWLEY, POSTON et al, 2003).

A produção de fatores de contração derivados da ciclooxigenase é, no entanto, característica do processo de envelhecimento, e a hipertensão arterial essencial parece apenas antecipar o fenômeno (VERSARI, DAGHINI et al, 2009).

Considerações Finais

As doenças crônicas não transmissíveis dos adultos constituem o maior problema de saúde pública de todas as sociedades humanas, atualmente. Dentre elas, a doença cardiovascular é a que rouba mais vidas ou causa invalidez precoce.

A prevenção cardiovascular, baseada na mudança dos fatores de risco para a doença na vida adulta, foi iniciada em meados do século passado. Essa abordagem tardia tem-se mostrado pouco eficiente, pois é apenas paliativa e, embora auxilie no prolongamento da vida dos indivíduos, pouco contribui para o reestabelecimento da saúde.

Uma origem comum e precoce para as doenças cardiovasculares, metabólicas e cânceres foi proposta há muitos anos, mas só recentemente vêm sendo reconhecida. Essa origem parece estar na vida intrauterina, época e local onde somos “programados para a saúde ou a doença”, por meio de uma interação entre a carga genética parenteral e as condições ambientais que definem a expressão ou não de nossas tendências e potencialidades.

Só a partir da decodificação do código genético é que ficou evidente que outros fenômenos, não DNA dependentes, têm participação fundamental na definição da expressão gênica. Esses processos são agrupados sob o termo Epigenética e atuam ao longo do curso de vida dos indivíduos, porém como períodos ou “janelas” de maior vulnerabilidade. A principal delas é a vida intrauterina.

A complexidade da programação intrauterina das doenças da vida adulta excede a nossa capacidade de compreensão atual.

Da mensagem genética, mediante um complexo sistema de transcrição até a síntese protéica e as ações metabólicas das proteínas, uma miríade de processos epigenéticos acontecem, como metilações, acetilações e ubiquitinações, e outros talvez ainda desconhecidos ou que fogem à nossa capacidade de compreensão atual.

A busca dessa compreensão justifica-se por estar pautada num desejo legítimo de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos.

Artigo de Revisão

As implicações da epigenética atingem todas as áreas da saúde física e mental dos humanos e, ainda mais, quebram o paradigma da imutabilidade genética quando nos mostram que, de um mesmo código, diferentes transcrições podem ocorrer levando a diferentes proteomas com consequentes atividades metabólicas diversas.

O seu impacto na Medicina pode ser comparado ao da Teoria da Relatividade na Física. A partir daqui, não é mais possível conceber a Medicina como antes.

O potencial da manipulação epigenética pode implicar saltos quânticos na prevenção, no diagnóstico e no tratamento das doenças. Essa possibilidade ultrapassa as barreiras médicas e se confunde com bioética, filosofia e fé, sendo, ao mesmo tempo, desafiadora e assustadora.

Neste século, novas tecnologias, como a farmacogenômica ou a nutrigenômica, provavelmente farão parte do nosso cotidiano, e a Medicina será personalizada para as necessidades de cada pessoa.

Até hoje, os caminhos que transformam o útero de um órgão protetor em um ambiente adverso ainda não foram claramente identificados, tampouco surgiram testes diagnósticos efetivos para triar pacientes de risco em fases precoces.

À medida que o estudo da epigenética progride e

seus mecanismos começam a ser revelados, é provável que possamos detectar mães-fetos de risco e realizar ajustes nutricionais e terapias adjuvantes para beneficiar o crescimento fetal e monitorá-los durante toda a gestação para evitar o estresse intrauterino. Idealmente, estratégias para promover hábitos de vida saudáveis devem continuar ao longo da vida dos indivíduos. Se essa meta for atingida, nossa Sociedade pode mudar o seu curso em direção a um controle mais eficiente do maior problema de saúde pública da atualidade: as doenças crônicas não transmissíveis dos adultos.

Quem sabe até, após ultrapassarmos esse período altamente tecnológico, com o desabrochar da nutrigenômica e da farmacogenômica e quantas outras ômicas que ainda estejam porvir, possamos estar prontos para seguir em direção a um desafio maior desafio, já previsto e anunciado por sábios e profetas desde a antiguidade, o auto-ajuste entre mente e corpo, levando ao controle mental da nossa fisiologia.

Afinal, nosso código parece guardar todas as potencialidades de nossa espécie. Será que, um dia, aquilo que será transcrito, expresso e funcional caberá a nós mesmos decidir?

Mens sana in corpore sano.

Juvenal (Poeta Romano, 1º e 2º séculos DC), em Sátira X

Referências

1. ALWASEL, S. H.; ASHTON, N. Prenatal programming of renal sodium handling in the rat. *Clin.Sci.(Lond)*, v. 117, n. 2, p. 75-84, Jul 2009.
2. ANGOURAS, D. et al Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta: implications for the pathogenesis of aortic dissection. *Eur.J.CardiThorac.Surg.*, v. 17, n. 4, p. 468- 473, Apr 2000.
3. BARKER, D. J. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, v. 301, n. 6761, p. 1111-Nov 1990. BARKER, D. J. The effect of nutrition of the fetus and neonate on cardiovascular disease in adult life. *Proc.Nutr. Soc.*, v. 51, n. 2, p. 135-144, Aug 1992.
4. BARKER, D. J. Fetal origins of coronary heart disease. *Br.Heart J.*, v. 69, n. 3, p. 195-196, Mar 1993. BARKER, D. J. The fetal origins of hypertension. *J.Hypertens.Suppl*, v. 14, n. 5, p. S117-S120, Dec 1996. BARKER, D. J.; OSMOND, C. Low birth weight and hypertension. *BMJ*, v. 297, n. 6641, p. 134-135, Jul 1988.
5. BATESON, P. Fetal experience and good adult design. *Int.J.Epidemiol.*, v. 30, n. 5, p. 928-934, Oct 2001.
6. BATTERSHILL, J. et al Critical issues for the safety assessment of novel foods when no conventional counterpart exists: discussion meeting, Department of Health, London, UK, 12 February 1998. *Food Addit. Contam*, v. 16, n. 1, p. 37-45, Jan 1999.
7. BERRY, C. L.; LOOKER, T. An alteration in the chemical structure of the aortic wall induced by a finite period of growth inhibition. *J.Anat.*, v. 114, n. Pt 1, p. 83-94, Jan 1973.
8. BERTRAM, C. E.; HANSON, M. A. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction.*, v. 124, n. 4, p. 459-467, Oct 2002. Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 15
9. BRAWLEY, L. et al. Mechanisms underlying the programming of small artery dysfunction: review of the model using low protein diet in pregnancy in the rat. *Arch.Physiol Biochem.*, v. 111, n. 1, p. 23-35, Feb 2003.
10. BRENNER, B. M. et al. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am.J.Hypertens.*, v. 1, n. 4 Pt 1, p. 335-347, Oct 1988.
11. BRIONES, A. M. et al. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.*, v. 19, n. 2, p. 187-194, Mar 2010.
12. BROUGH, L. et al. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *Br.J.Nutr.*, v. 104, n. 3, p. 437-445, Aug 2010.

Artigo de Revisão

13. BURDGE, G. C.; LILLYCROP, K. A. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annu.Rev.Nutr.*, v. 30, n. 315-339, Aug 2010.
14. BURKHARDT, T. et al. Decreased umbilical artery compliance and igf-I plasma levels in infants with intrauterine growth restriction - implications for fetal programming of hypertension. *Placenta*, v. 30, n. 2, p. 136-141, Feb 2009.
15. BYRNE, C. D. et al. Control of Hep G2-cell triacylglycerol and apolipoprotein B synthesis and secretion by polyunsaturated non-esterified fatty acids and insulin. *Biochem.J.*, v. 288 (Pt 1), n. 101-107, Nov 1992.
16. CHALLIER, J. C. et al Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*, v. 29, n. 3, p. 274-281, Mar 2008.
17. CHMURZYNSKA, A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr.Rev.*, v. 68, n. 2, p. 87-98, Feb 2010.
18. CIANFARANI, S. et al. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed*, v. 81, n. 1, p. F71-F73, Jul 1999.
19. CLEMITSON, J. R. et al. Genetic dissection of a blood pressure quantitative trait locus on rat chromosome 1 and gene expression analysis identifies SPON1 as a novel candidate hypertension gene. *Circ.Res.*, v. 100, n. 7, p. 992-999, Apr 2007.
20. DODIC, M. et al Fluid abnormalities occur in the chronically cannulated mid-gestation but not late gestation ovine fetus. *Pediatr. Res.*, v. 44, n. 6, p. 894-899, Dec 1998.
21. DOTSCH, J. et al The implications of fetal programming of glomerular number and renal function. *J.Mol.Med.*, v. 87, n. 9, p. 841-848, Sep 2009.
22. ECONOMIDES, D. L. et al Metabolic and endocrine findings in appropriate and small for gestational age fetuses. *J.Perinat.Med.*, v. 19, n. 1-2, p. 97-105, 1991.
23. FORSEN, T. et al Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*, v. 319, n. 7222, p. 1403-1407, Nov 1999.
24. FRANCO, M. C. et al Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension*, v. 48, n. 1, p. 45-50, Jul 2006.
25. GIL, F. Z. et al Effects of intrauterine food restriction and long-term dietary supplementation with Larginine on age-related changes in renal function and structure of rats. *Pediatr.Res.*, v. 57, n. 5 Pt 1, p. 724-731, May 2005.
26. GLASSBERG, K. I. Normal and abnormal development of the kidney: a clinician's interpretation of current knowledge. *J.Urol.*, v. 167, n. 6, p. 2339-2350, Jun 2002.
27. GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr.Res.*, v. 56, n. 3, p. 311-317, Sep 2004.
28. GLUCKMAN, P. D. et al Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am.J.Hum. Biol.*, v. 19, n. 1, p. 1-19, Jan 2007.
29. GOLIGORSKY, M. S. Microvascular rarefaction: The decline and fall of blood vessels. *Organogenesis.*, v. 6, n. 1, p. 1-10, Jan 2010.
30. GRASSI, G. Phosducin - a candidate gene for stress-dependent hypertension. *J.Clin.Invest.*, v. 119, n. 12, p. 3515-3518, Dec 2009.
31. GUILLOTEAU, P. et al Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J.Physiol Pharmacol.*, v. 60 Suppl 3, n. 17-35, Oct 2009.
32. GURON, G.; FRIBERG, P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J.Hypertens.*, v. 18, n. 2, p. 123-137, Feb 2000.
33. HALES, C. N. et al Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, v. 303, n. 6809, p. 1019-1022, Oct 1991.
34. HE, F. J. et al Effect of modest salt reduction on skin capillary rarefaction in white, black, and Asian individuals with mild hypertension. *Hypertension*, v. 56, n. 2, p. 253-259, Aug 2010.
35. HELLSTROM, A. et al Abnormal retinal vascular morphology in young adults following intrauterine growth restriction. *Pediatrics*, v. 113, n. 2, p. e77-e80, Feb 2004. Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 16
36. HINCHLIFFE, S. A. et al The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, v. 99, n. 4, p. 296-301, Apr 1992.
37. HOENIG, M. R. et al The cardiac microvasculature in hypertension, cardiac hypertrophy and diastolic heart failure. *Curr.Vasc.Pharmacol.*, v. 6, n. 4, p. 292-300, Oct 2008.
38. HOSTETTER, T. H. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am.J.Physiol*, v. 241, n. 1, p. F85-F93, Jul 1981.
39. HRACSKO, Z. et al Endothelial nitric oxide synthase is up-regulated in the umbilical cord in pregnancies complicated with intrauterine growth retardation. *In Vivo*, v. 23, n. 5, p. 727-732, Sep 2009.
40. HUMAR, R. et al. Angiogenesis and hypertension: an update. *J.Hum. Hypertens.*, v. 23, n. 12, p. 773-782, Dec 2009.
41. INGELFINGER, J. R. Is microanatomy destiny? *N.Engl.J.Med.*, v. 348, n. 2, p. 99-100, Jan 2003.
42. KARADAG, A. et al Effect of maternal food restriction on fetal rat lung lipid differentiation program. *Pediatr.Pulmonol.*, v. 44, n. 7, p. 635-644, Jul 2009.
43. KARAMESSINIS, P. M. et al Marked defects in the expression and glycosylation of alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A in plasma from neonates with intrauterine growth restriction: proteomics screening and potential clinical implications. *Mol.Cell Proteomics.*, v. 7, n. 3, p. 591-599, Mar 2008.

Artigo de Revisão

44. KELLER, G. et al Nephron number in patients with primary hypertension. *N.Engl.J.Med.*, v. 348, n. 2, p. 101-108, Jan 2003.
45. KHORRAM, O. et al. Maternal undernutrition inhibits angiogenesis in the offspring: a potential mechanism of programmed hypertension. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol*, v. 293, n. 2, p. R745-R753, Aug 2007.
46. KHORRAM, O. et al. Nutrient restriction in utero induces remodeling of the vascular extracellular matrix in rat offspring. *Reprod.Sci.*, v. 14, n. 1, p. 73-80, Jan 2007.
47. KINGDOM, J. C. et al Intrauterine growth restriction is associated with persistent juxtamedullary expression of renin in the fetal kidney. *Kidney Int.*, v. 55, n. 2, p. 424-429, Feb 1999.
48. KISTNER, A. et al Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatr. Res.*, v. 51, n. 6, p. 675-680, Jun 2002.
49. KOLEGANOVA, N. et al. Prenatal causes of kidney disease. *Blood Purif.*, v. 27, n. 1, p. 48-52, 2009.
50. KOSEKI, C. et al Apoptosis in metanephric development. *J.Cell Biol.*, v. 119, n. 5, p. 1327-1333, Dec 1992.
51. LAMIREAU, D. et al Altered vascular function in fetal programming of hypertension. *Stroke*, v. 33, n. 12, p. 2992-2998, Dec 2002.
52. LANGLEY-EVANS, S. C. et al. Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem. Soc.Trans.*, v. 27, n. 2, p. 88-93, Feb 1999.
53. LAUGHON, S. K. et al Uric acid concentrations are associated with insulin resistance and birthweight in normotensive pregnant women. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 201, n. 6, p. 582-586, Dec 2009.
54. LAW, C. M. et al Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*, v. 105, n. 9, p. 1088-1092, Mar 2002.
55. LE NOBLE, F. A. et al Angiogenesis and hypertension. *J.Hypertens.*, v. 16, n. 11, p. 1563-1572, Nov 1998.
56. LEE, T. M.; ZUCKER, I. Vole infant development is influenced perinatally by maternal photoperiodic history. *Am.J.Physiol*, v. 255, n. 5 Pt 2, p. R831-R838, Nov 1988.
57. LEESON, C. P. et al Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*, v. 103, n. 9, p. 1264-1268, Mar 2001.
58. LEV-RAN, A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes Metab Res.Rev.*, v. 17, n. 5, p. 347-362, Sep 2001.
59. LEY, D. et al Aortic vessel wall characteristics and blood pressure in children with intrauterine growth retardation and abnormal foetal aortic blood flow. *Acta Paediatr.*, v. 86, n. 3, p. 299-305, Mar 1997.
60. LIGI, I. et al Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. *Semin. Perinatol.*, v. 34, n. 3, p. 188-192, Jun 2010.
61. LUCAS, A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J.Nutr.*, v. 128, n. 2 Suppl, p. 401S-406S, Feb 1998.
62. LUO, Z. C. et al. Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med.Hypotheses*, v. 66, n. 1, p. 38-44, 2006.
63. LURBE, E. et al. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension*, v. 41, n. 3 Pt 2, p. 646-650, Mar 2003.
64. LUYCKX, V. A.; BRENNER, B. M. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int.Suppl*, 97, p. S68-S77, Aug 2005. Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 17
65. MANALICH, R. et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.*, v. 58, n. 2, p. 770-773, Aug 2000.
66. MANNING, J. et al. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am.J.Physiol Renal Physiol*, v. 283, n. 1, p. F202-F206, Jul 2002.
67. MARTYN, C. N.; GREENWALD, S. E. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*, v. 350, n. 9082, p. 953-955, Sep 1997.
68. MCCANCE, D. R. et al Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*, v. 308, n. 6934, p. 942-945, Apr 1994.
69. MCMILLEN, I. C.; ROBINSON, J. S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.*, v. 85, n. 2, p. 571-633, Apr 2005.
70. MEANEY, M. J. et al. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol. Med.*, v. 13, n. 7, p. 269-277, Jul 2007.
71. MEAUME, S. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. *J.Hypertens.*, v. 19, n. 5, p. 871-877, May 2001.
72. MERLET-BENICHO, C. et al. Fetal nephron mass: its control and deficit. *Adv.Nephrol.Necker Hosp.*, v. 26, n. 19-45, 1997.
73. MORRISON, J. L. et al Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr.Nephrol.*, v. 25, n. 4, p. 669-677, Apr 2010.
74. NEEL, J. V. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am.J.Hum.Genet.*, v. 14, n. 353-362, Dec 1962.
75. NUYT, A. M. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clin.Sci.(Lond)*, v. 114, n. 1, p. 1-17, Jan 2008.
76. O'REGAN, D. et al Glucocorticoid programming of pituitary-adrenal function: mechanisms and physiological consequences. *Semin. Neonatol.*, v. 6, n. 4, p. 319-329, Aug 2001.

77. OREN, A. et al. Gestational age and birth weight in relation to aortic stiffness in healthy young adults: two separate mechanisms? *Am.J.Hypertens.*, v. 16, n. 1, p. 76-79, Jan 2003.
78. ORNOY, A.; ERGAZ, Z. Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int.J.Environ.Res.Public Health*, v. 7, n. 2, p. 364-379, Feb 2010.
79. OYAMA, K. et al. Single umbilical artery ligation-induced fetal growth retardation: effect on postnatal adaptation. *Am.J.Physiol*, v. 263, n. 3 Pt 1, p. E575-E583, Sep 1992.
80. PHILLIPS, D. I. et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J.Clin. Endocrinol.Metab*, v. 83, n. 3, p. 757-760, Mar 1998.
81. PLADYS, P. et al. Role of brain and peripheral angiotensin II in hypertension and altered arterial baroreflex programmed during fetal life in rat. *Pediatr.Res.*, v. 55, n. 6, p. 1042-1049, Jun 2004.
82. PLADYS, P. et al. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet in utero. *Am.J.Physiol Regul.Integr. Comp Physiol*, v. 289, n. 6, p. R1580-R1588, Dec 2005.
83. PLANK, C. et al. Intrauterine growth retardation aggravates the course of acute mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat. *Kidney Int.*, v. 70, n. 11, p. 1974-1982, Dec 2006.
84. RAVELLI, A. C. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*, v. 351, n. 9097, p. 173-177, Jan 1998.
85. REYNOLDS, R. M. Corticosteroid-mediated programming and the pathogenesis of obesity and diabetes. *J.Steroid Biochem.Mol.Biol.*, v. 122, n. 1-3, p. 3-9, Oct 2010.
86. ROSEBOOM, T. J. et al. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol.Cell Endocrinol.*, v. 185, n. 1-2, p. 93-98, Dec 2001.
87. SARUTA, T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertens.Res.*, v. 19, n. 1, p. 1-8, Mar 1996.
88. SAWABE, M. Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr.Gerontol.Int.*, v. 10 Suppl 1, n. S213-S220, Jul 2010.
89. SCHREUDER, M. F.; NAUTA, J. Prenatal programming of nephron number and blood pressure. *Kidney Int.*, v. 72, n. 3, p. 265-268, Aug 2007.
90. SCHWITZGEBEL, V. M. et al. Modeling intrauterine growth retardation in rodents: Impact on pancreas development and glucose homeostasis. *Mol.Cell Endocrinol.*, v. 304, n. 1-2, p. 78-83, May 2009.
91. SINGHAL, A.; LUCAS, A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet*, v. 363, n. 9421, p. 1642-1645, May 2004.
92. SKILTON, M. R. et al. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*, v. 365, n. 9469, p. 1484-1486, Apr 2005. Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 18
93. STAESSEN, J. A. et al. Essential hypertension. *Lancet*, v. 361, n. 9369, p. 1629-1641, May 2003.
94. TANNIRANDORN, Y. et al. Plasma renin activity in fetal disease. *J.Perinat.Med.*, v. 18, n. 3, p. 229-231, 1990.
95. TAUZIN, L. et al. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. *Pediatr.Res.*, v. 60, n. 5, p. 592-596, Nov 2006.
96. TAYLOR, S. J. et al. Size at birth and blood pressure: cross sectional study in 8-11 year old children. *BMJ*, v. 314, n. 7079, p. 475-480, Feb 1997.
97. THOMAS, R. and KASKEL, F. J. It's not over till the last glomerulus forms. *Kidney Int.*, v. 76, n. 4, p. 361-363, Aug 2009.
98. THOMPSON, R. F. et al. Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. *J.Biol.Chem.*, v. 285, n. 20, p. 15111-15118, May 2010.
99. THORNBURG, K. L. et al. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*, v. 31 Suppl, n. S54-S59, Mar 2010.
100. TURUNEN, M. P. et al. Epigenetics and atherosclerosis. *Biochim. Biophys.Acta*, v. 1790, n. 9, p. 886-891, Sep 2009.
101. VERSARI, D. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br.J.Pharmacol.*, v. 157, n. 4, p. 527-536, Jun 2009.
102. WANG, J. et al. Intrauterine growth restriction affects the proteomes of the small intestine, liver, and skeletal muscle in newborn pigs. *J.Nutr.*, v. 138, n. 1, p. 60-66, Jan 2008.
103. WEST-EBERHARD M.J. *Developmental Plasticity and Evolution*. 2003.
104. WILLIAMS, D. R. et al. Impaired glucose tolerance and height. *BMJ*, v. 303, n. 6810, p. 1134-Nov 1991.
105. WILLIAMS, S. J. et al. Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring. *J.Physiol*, v. 565, n. Pt 1, p. 125-135, May 2005.
106. WLODEK, M. E. et al. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int.*, v. 74, n. 2, p. 187-195, Jul 2008.
107. WONG, W. T. et al. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, v. 55, n. 4, p. 300-307, Apr 2010.
108. WOODS, L. L. Fetal origins of adult hypertension: a renal mechanism? *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.*, v. 9, n. 4, p. 419-425, Jul 2000.
109. WOODS, L. L. et al. Modest maternal protein restriction fails to program adult hypertension in female rats. *Am.J.Physiol Regul.Integr. Comp Physiol*, v. 289, n. 4, p. R1131-R1136, Oct 2005.
110. YAJNIK, C. Nutritional control of fetal growth. *Nutr.Rev.*, v. 64, n. 5 Pt 2, p. S50-S51, May 2006.
111. YASMIN; O'SHAUGHNESSY, K. M. Genetics of arterial structure and function: towards new biomarkers for aortic stiffness? *Clin.Sci.(Lond)*, v. 114, n. 11, p. 661-677, Jun 2008.

Artigo de Revisão

112. YOSIPIV, I. V.;EL-DAHR, S. S. Activation of angiotensin-generating systems in the developing rat kidney. *Hypertension*, v. 27, n. 2, p. 281-286, Feb 1996.
113. YUEN, R. K. et al DNA methylation profiling of human placentas reveals promoter hypomethylation of multiple genes in early-onset preeclampsia. *Eur.J.Hum.Genet.*, v. 18, n. 9, p. 1006-1012, Sep 2010.
114. ZANDI-NEJAD, K. et al Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*, v. 47, n. 3, p. 502-508, Mar 2006.
115. ZIMMERMAN, B. G.;DUNHAM, E. W. Tissue renin-angiotensin system: a site of drug action? *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, v. 37, n. 53-69, 1997.

Long-Term Prognostic Value of Dobutamine Stress Echocardiography in Diabetic Patients With Limited Exercise Capability: A 13-Year Follow-Up Study

Ana Gardenia Liberato Ponte Farias, Márcia Maria Carneiro

Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC, Fortaleza, CE - Brasil

Long-Term Prognostic Value Of Dobutamine Stress Echocardiography In Diabetic Patients With Limited Exercise Capability: A 13-Year Follow-Up Study

van der Sijde JN, Boiten HJ, Sozzi FB, Elhendy A, van Domburg RT, Schinkel AF. *Diabetes Care*. 2012 Jan 6

Este foi um estudo retrospectivo que incluiu 408 pacientes com diabetes (DM) incapazes de realizar testes de estresse com exercício físico para avaliação de isquemia e que foram submetidos ao ecocardiograma de estresse com dobutamina (EED). Doze pacientes foram excluídos por terem imagens ecocardiográficas inadequadas. O objetivo era determinar o valor adicional do EED em prever morte e eventos cardíacos maiores num seguimento médio de treze anos.

Durante o seguimento, dos 396 pacientes estudados 58% morreram e destes, 53% morreram de causas cardíacas. Trinta pacientes tiveram infarto não fatal. A sobrevida cumulativa de pacientes com EED anormal aos 5, 10 e 15 anos foi 68, 49 e 41%, respectivamente. Nos pacientes com EED normal, estes respectivos números foram 74, 57 e 44%. O EED adicionou valor aos parâmetros clínicos em prever mortalidade total e eventos cardíacos. Curvas de sobrevida mostraram que o EED acrescenta valor prognóstico na estratificação de risco até 7 anos do exame inicial.

Os autores concluíram que o EED adiciona valor preditivo de eventos adversos em pacientes diabéticos incapazes de realizar testes com exercício físico num período de sete anos. Após este período, repetir o EED poderia adicionar valor prognóstico.

Comentários

O diabetes mellitus é um grande problema de saúde pública. A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de morbidade e mortalidade cardiovascular em diabéticos. O risco de morte cardiovascular nesta população é equivalente ao risco de não diabéticos com infarto do miocárdio prévio.

A detecção precoce de pacientes de risco é fundamental para melhorar o resultado de intervenções médicas e o prognóstico destes pacientes.

A modalidade de estresse mais comumente utilizada para pesquisa não invasiva de DAC é o exercício físico. Entretanto, estudos mostram que considerável proporção dos diabéticos são incapazes de concluir o teste ergométrico, principalmente devido à alta prevalência de doença arterial periférica (DAP). Outros testes devem ser realizados nestes pacientes com indicação de pesquisa de isquemia, não somente pela alta probabilidade pré-teste de DAC mas também porque a incapacidade ao exercício é um importante preditor de mortalidade relacionada à DAC. O EED é uma importante ferramenta na investigação de DAC em pacientes incapazes de realizar um adequado teste ergométrico. A segurança, exequibilidade e acurácia do EED são comparáveis entre diabéticos e não-diabéticos.

Conhecendo o valor adicional do EED em prever morte e eventos cardiovasculares maiores em diabéticos num seguimento de curto e médio prazo, o estudo teve como objetivo definir se este incremento prognóstico era mantido a longo prazo (13 anos).

O acréscimo prognóstico do ESD foi mantido até 7 anos após o exame ecocardiográfico inicial naquele grupo de pacientes. O escore de motilidade parietal no pico do estresse e a fração de ejeção no repouso foram os maiores preditores dos resultados; portanto, não só a isquemia estresse induzida como também a função ventricular em repouso relacionaram-se ao prognóstico nestes pacientes, aspectos semelhantes aos encontrados nos estudos de curto prazo.

Artigo Comentado

Como limitação do estudo em análise, temos o fato de que os pacientes eram diabéticos encaminhados para o exame por indicações clínicas, ou seja, pacientes com risco maior, dos quais 74% tinham alterações contráteis em repouso e destes 60% tinham infarto prévio. Os resultados não podem ser extrapolados para diabéticos assintomáticos, por exemplo. Sabemos que a indicação de EED para estratificar risco em pacientes diabéticos assintomáticos para DAC permanece controversa.

O EED tem grandes vantagens como amplo uso, reprodutibilidade, não exposição à radiação, segurança, acurácia, além de baixo custo; aspectos relevantes em se tratando de um grupo prevalente de doentes com alto risco. Outra importante vantagem é o valor prognóstico não só a curto prazo como também num seguimento de 7 anos em pacientes de alto risco conforme demonstrado no estudo em questão.

Comparação da Eficácia do Teste Ergométrico com ou sem Cintilografia Miocárdica em Mulheres Sintomáticas com Suspeita de Doença Arterial Coronária - Resultados do TRIAL What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN)

Ricardo Quental Coutinho

Faculdade de Ciências Médicas/UPE; Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE – Brasil

Comparative Effectiveness of Exercise Electrocardiography With or Without Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography in Women with Suspected Coronary Artery Disease

Leslee J. Shaw, PhD; Jennifer H. Mieres, MD; Robert H. Hendel, MD; William E. Boden, MD; Martha Gulati, MD; Emir Veledar, PhD; Rory Hachamovitch, MD; James A. Arrighi, MD; C. Noel Bairey Merz, MD; Raymond J. Gibbons, MD; Nanette K. Wenger, MD; Gary V. Heller, MD, PhD; for the WOMEN Trial Investigators

Clinical Trial Registration—<http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00282711. (Circulation. 2011;124:1239-1249.)

Características do Estudo

Estudo randomizado envolvendo 808 mulheres (idade média 62 anos) com sintoma torácico tipo anginoso ou equivalente randomizadas para Teste Ergométrico (388) ou Cintilografia Miocárdica (com esforço físico) analisados em vários centros. Como condição de inclusão o ECG deveria ser interpretável (ST) e atingir tolerância igual ou maior que 5 Mets avaliado através de questionário de Duke (DASI); ambos exames atingiram média de 8,4 Mets.

Com relação aos resultados do ponto de vista eletrocardiográfico, as alterações foram semelhantes nos dois métodos, considerado anormal em 20%, indeterminado em 16%, sendo a maioria (64%) normal e com relação as imagens da cintilografia alteração significativa (moderada ou alta) em apenas 6%; alteração leve em 3% e normal na maioria (91%).

Em seguimento de 2 anos a taxa de eventos foi semelhante (TE=1,7%; CINT= 2,3%); P(0,59) Revascularização: TE = 1,0%; CINTILO= 2,2%. A sobrevivência sem eventos maiores foi praticamente idêntica (98% x 97,7 %)

Contextualização

A utilização de cintilografia miocárdica com esforço, como método de escolha na investigação inicial de mulheres sintomáticas com suspeita de DAC, apesar de comum, vem sendo baseado em estudos observacionais.

Este estudo, o primeiro randomizado, de maior poder decisório, vem preencher a lacuna e se contrapõe aos conhecimentos vigentes da suposta superioridade da cintilografia atribuindo, até então, menor acurácia ao teste ergométrico.

Infelizmente, todos os exames não invasivos utilizados para estratificação desta população de mulheres são imperfeitos e há que se considerar peculiaridades, custos e questões logísticas de cada procedimento bem como suas conseqüências pós resultados acarretando novas investigações com maior risco de secundarismo.

Achados e conclusão

O principal achado deste TRIAL foi de que não houve benefício na estratégia diagnóstica em utilizar a cintilografia como método inicial na investigação; neste grupo de pacientes (mulheres de baixo risco que podem realizar exercício) a estratégia diagnóstica e o prognóstico em dois anos foi similar para os dois métodos utilizados sendo, entretanto, o TE bem mais econômico (TE: US 337, 80; Cintilo: US 643,24).

Concluem, de forma enfática, que, como teste não invasivo, com propósitos diagnósticos e prognósticos, para mulheres com dor torácica típica ou atípica, de baixo risco, o TE deve ser o exame de avaliação inicial. A utilização da cintilografia deve ser reservada para os casos com resultados anormais ou duvidosos.

Artigo Comentado

Implicações Clínicas-Comentários

Este TRIAL representa um importante passo no desenvolvimento de evidências científicas prospectivas para tomada de decisão no uso de procedimentos diagnósticos, com implicações significativas, neste caso desmistificando a não valorização do TE na avaliação inicial neste grupo de pacientes, provando sua eficácia clínica e importante superioridade econômica (no Brasil valor do TE dez vezes menor: TE: \$150; cintilo: \$1450).

A intenção inicial dos autores era incluir mulheres de risco moderado a alto, porém, as exigências (ECG e capacidade física prevista) de inclusão, provavelmente excluíram estas pacientes.

Esperamos que estudos futuros possam avaliar e trazer resultados em pacientes de maior risco.

Por último gostaria ainda de comentar que por vezes a desvalorização do TE nas mulheres pode decorrer de uma

análise “pobre” interferindo na acurácia (neste contexto é interessante frisar que Ellestad nos anos 70 já utilizava dados clínico-hemodinâmicos em associação ao ECG de esforço) sem considerar todos os parâmetros que podem ser analisados no TE como sintoma limitante, tolerância ao esforço (talvez o maior determinante de prognóstico), duplo produto alcançado, FC de esforço e recuperação, o que pode ainda ter subestimado o TE neste estudo, que só considerou a resposta eletrocardiográfica.

Considerando nosso país de desigualdades, inclusive tecnológicas, o custo e a dificuldade de acesso a cintilografia, não devemos considerar como atrasado, incompleto ou inadequado iniciarmos a investigação com o Teste Ergométrico Padrão em mulheres com sintoma suspeito ou típico, de baixo risco (incluir até moderado?) para cardiopatia isquêmica.

AVERROES Trial

Antônio Carlos Sobral Sousa^{1,2}

Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital e Fundação São Lucas¹, Aracaju - SE; Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe², São Cristóvão - SE- Brasil.

A fibrilação atrial (FA) constitui a mais frequente arritmia cardíaca sustentada, ocorrendo em 1-2% da população geral. Sua prevalência aumenta com a idade, variando de < 0,5% aos 40-50 anos, até 5-15% aos 80 anos. Estima-se que a prevalência da FA vai dobrar nos próximos 50 anos, decorrente do envelhecimento populacional.

Na FA, a perda da função mecânica atrial e a dilatação desta câmara predispoem à formação de trombo, particularmente no apêndice atrial esquerdo, contribuindo, portanto, para a ocorrência de tromboembolismo e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). Na maioria dos pacientes verifica-se progressão inexorável da FA para as apresentações persistente ou permanente. Esta arritmia aumenta em cinco vezes o risco de AVCI que, geralmente, apresenta alta taxa de morbimortalidade. Os principais fatores de risco para eventos embólicos são: a) AVCI, ataque isquêmico transitório ou tromboembolismo prévios; b) idoso; c) hipertensão arterial sistêmica (HAS); d) diabetes Mellitus (DM) e, e) doença cardíaca estrutural, sobretudo com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) de grau moderado a importante. Todavia, muitos pacientes são assintomáticos, dificultando o diagnóstico e a adesão ao tratamento.

Numerosos estudos clínicos falharam em demonstrar algum valor da estratégia que visa à manutenção do ritmo sinusal comparativamente ao controle da frequência cardíaca (FC) em portadores de FA. Portanto a prevenção das complicações relacionadas a esta arritmia se fundamenta na terapia antitrombótica, no controle da FC, e na terapia adequada das doenças cardíacas concomitantes.

Em seis estudos randomizados envolvendo 2.900 portadores de FA, publicados antes de 1999, a terapia com doses ajustadas do anticoagulante oral warfarina reduziu o risco de acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia sistêmica em 62% [intervalo de confiança (IC) de 95% (48-72%)], comparativamente ao placebo. Por outro lado, em uma meta-análise de também seis estudos e 3119 participantes, aspirina comparada a placebo reduziu o risco de embolização sistêmica ou cerebral em apenas 22% (IC 95%, 2-38%). Vale

ressaltar, também, que a warfarina foi superior à combinação de aspirina (75-100 mg/dia) e clopidogrel (75 mg/dia) na prevenção de eventos vasculares.

Com base nos resultados destes estudos, as diretrizes atuais recomendam a terapia antitrombótica para pacientes com FA de acordo com a presença de fatores de risco para AVC ou embolia sistêmica, avaliados pelos escores CHADS2 (C = insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção sistólica do VE; H = HAS; A = idade > 75 anos; D = DM; S2 = AVC) ou CHA2DS2-VASC (V = doença vascular; A = idade 65-74 anos; Sc = sexo feminino). Aqueles com escore zero devem receber aspirina na dose de 75-325 mg/dia; quando o escore for igual a um, pode ser utilizada aspirina ou warfarina em doses ajustadas e quando for \geq dois recomenda-se a utilização de warfarina.

Na prática cotidiana, o manuseio deste tipo de anticoagulante oral (tipo antivitamina K) é um desafio devido ao risco de sangramento, sobretudo em idosos, e a propriedades inerentes a estas drogas, tais como: início de ação lento, causando overlap com anticoagulantes venosos, ocorrência de variações genéticas do metabolismo, requerendo ajustes de dose, interação múltipla com drogas e alimentos, além de meta terapêutica estreita, impondo controle frequente da anticoagulação. Tais limitações contribuem para que pelo menos um terço dos pacientes, com FA e risco de AVC, não inicie a warfarina ou abandone o tratamento imediatamente após o seu início.

Novos anticoagulantes orais estão sendo disponibilizados para utilização clínica que atuam inibindo, diretamente, a trombina (dabigatran) ou o fator Xa (rivaroxaban, apixaban). Estas drogas sofrem menos interação medicamentosa e de dieta além de apresentarem perfil farmacocinético mais previsível que a warfarina, portanto, produzindo menos variação individual de ação.

O estudo "Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES), apresentado, preliminarmente, no Congresso Europeu de Cardiologia de 2010 e publicado no New England Journal of

Correspondência: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa.

Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas - Av. Coronel Stanley Silveira, nº 73, sala 210, CEP 49015-400, São José, Aracaju - SE - Brasil

E-mail: acssousa@terra.com.br

Artigo Comentado

Medicine (NEJM) em 2011, foi designado para testar a eficácia e a segurança do apixaban (5mg duas vezes / dia, sem controle da anticoagulação), comparado à aspirina (81 a 324 mg / dia), em 5.599 portadores de FA e risco aumentado de AVC, nos quais o uso da warfarina foi considerado inadequado ou indesejado. Trata-se de situação rotineira na prática cotidiana, na qual, frequentemente, se faz a opção da utilização da aspirina! Este ensaio clínico, aleatorizado e duplo cego, iniciado em 2007 e com período de seguimento médio de 1,1 anos, foi financiado pela Bristol-Myers Squibb e Pfizer sob o gerenciamento da Population Health Research Institute e a Mc-Master University de Hamilton-CA.

O comitê de monitorização de dados e segurança recomendou o término prematuro do estudo em decorrência da evidente redução (55%) de AVC ou embolização sistêmica, objetivo primário de estudo, favorável ao apixaban (1,6 vs. 3,7%/ano) com hazard ratio 0,45 (IC 95% 0,32-0,62; $P < 0,001$), com sangramento maior similar nos dois grupos (1,4 vs. 1,2%/ano, hazard ratio 1,13; IC 95% 0,74-1,75; $P = 0,57$). A taxa de mortalidade foi 3,5%/ano para o grupo do apixaban e 4,4%/ano para o da warfarina (hazard ratio 0,79; IC 95% 0,62- 1,02; $P = 0,07$). O risco de hospitalização por causa cardiovascular foi reduzido com apixaban quando comparado com aspirina (12,6% por ano vs. 21,5% por ano, $P < 0,001$).

Para que a comparação entre as duas formas de terapia seja inquestionável, é importante assegurar que pacientes randomizados para o uso de warfarina recebam tratamento efetivo. Variáveis básicas no manuseio destes pacientes são: o tempo na meta terapêutica que se constitui em indicador de qualidade de controle da anticoagulação e a proporção de pacientes que descontinuam o tratamento.

Como se trata de um estudo “positivo”, já que se constatou diferença entre as formas de tratamento, é importante observarmos se esta ocorreu por acaso (erro tipo I); para tal verificamos o valor de P , que neste caso ($< 0,001$) atesta a significância do resultado, uma vez que é baixa a probabilidade deste erro. Os investigadores estimaram que fosse necessário um total de 5.600 pacientes e 226 eventos primários para que o estudo tivesse 90% de poder estatístico para detectar uma redução relativa de 35% de AVC ou embolia sistêmica com apixaban comparado com aspirina, assumindo a ocorrência 3,3% de eventos/ano. Foram aleatorizados 5.599 portadores de FA, todavia o estudo foi interrompido prematuramente com a ocorrência de apenas 114 eventos em decorrência do observado pré-especificado benefício, em favor do apixaban, excedendo quatro desvios padrão.

Vale destacar os seguintes pontos “fortes” do estudo AVERROES: a) o seu desenho: aleatorizado, duplo-cego e duplo-dummy; b) o controle das variáveis de confusão já que os grupos eram homogêneos quanto às características basais dos pacientes; c) a análise dos dados foi realizada por intenção de tratar para evitar-se o viés de interpretação; d) o desfecho primário (redução de AVC ou embolização sistêmica) pré-especificado; e) baixa taxa de descontinuação das drogas investigadas: 17,9%/ano no grupo do apixaban e 20,5%/ano no grupo da aspirina.

Ressalta-se, todavia, que a investigação foi terminada precocemente, com apenas 1,1 ano de duração; considerando-se a cronicidade da FA e, portanto, a necessidade de anticoagulação contínua, o tempo de observação da nova droga foi relativamente curto quanto à sua proteção e, sobretudo, quanto aos efeitos colaterais, merecendo destaque o sangramento. O estudo APPRAISE-2 publicado no NEJM em 2011, que testou o apixaban comparativamente ao placebo, na mesma dose usada no AVERROES, em portadores de síndrome coronariana aguda, foi também interrompido precocemente por aumento de sangramento maior, sem redução significativa de eventos isquêmicos recorrentes. Por outro lado, o Trial ARISTOTELE também publicado no NEJM em 2011, que comparou o apixaban vs. warfarina durante um tempo médio de 1,8 ano em portadores de FA e um FR adicional para AVC demonstrou superioridade do apixaban na redução de AVC ou embolização sistêmica com menor taxa de sangramento que a warfarina.

Outra crítica que pode ser feita ao estudo é o modo subjetivo, portanto variável, da caracterização do uso “inapropriado” da warfarina, que se constituía em critério de inclusão; na vasta maioria dos pacientes arrolados a decisão foi do médico assistente, podendo ser modificável por outras intervenções. Em 15% dos casos, a única razão para a não utilização do antivitamina K foi a recusa por parte dos pacientes. Esta situação é fortemente influenciada pela habilidade do médico em conscientizar o paciente da importância da terapia na prevenção de eventos embólicos.

Transportar a eficácia e segurança observada em um estudo clínico para o mundo real é sempre um desafio porque geralmente os participantes dos estudos são, geralmente, mais jovens, têm menos doenças complexas, são mais aderentes ao tratamento e são especificamente selecionados porque têm baixa probabilidade de sangramento. Além de que, o uso concomitante de antiplaquetários é desencorajado ou se constitui em critério de exclusão.

Alternativas para os antivitamina K se constituem, há muito tempo, em anseio da classe médica, frente ao incremento

na utilização de anticoagulantes, em um largo espectro da população. No estudo AVERROES, o apixaban apresentou boa tolerabilidade e se mostrou opção terapêutica mais eficaz e tão segura quanto a aspirina, na prevenção de AVC e embolia sistêmica de portadores de FA considerados inadequados para a utilização de anticoagulantes tradicionais. Em grandes trials clínicos, o dabigatran (RE-LY) e o rivaroxaban (ROCKET-AF) foram não inferiores ou superiores à warfarina, em doses ajustadas, na prevenção de eventos vasculares embólicos, com riscos similares de sangramento. A comparação dos benefícios e dos riscos destas novas drogas é inapropriada já que foram testadas em estudos diferentes quanto ao desenho, à população e ao poder estatístico. A escolha do tratamento pode ser influenciada pelo custo e efeitos colaterais das drogas. O regime adotado no estudo ROCKET-AF, de uma tomada diária, pode propiciar melhor aderência do rivaroxaban no mundo real.

Em conclusão, até que a “velha” warfarina seja “aposentada”, algumas questões práticas precisam ser resolvidas, tais como: a falta de métodos estabelecidos de monitorização da anticoagulação, a falta de antídotos, a segurança em longo

prazo, o benefício em populações específicas como os valvopatas (muito frequente em nosso meio) e o custo do tratamento. Até lá ainda teremos que tolerar as frequentes visitas dos usuários destes medicamentos aos consultórios particulares, ambulatoriais e serviços de urgência, tendo o cuidado de explicar, pacientemente, tanto aos pacientes como aos seus acompanhantes, a semelhança que existe entre a utilização destas drogas e o ato de dirigir automóvel em uma rodovia de mão dupla. Quando o motorista conduz o veículo na mão adequada, o trânsito flui com celeridade e segurança (o mesmo ocorre quando o INR está na faixa, geralmente entre 2,0 e 3,0); quando o condutor trafega pelo acostamento, o carro progride, quando possível, com dificuldade (é o que acontece quando o INR do paciente encontra-se abaixo da faixa, não conferindo, portanto, a proteção almejada) e quando o automóvel invade a contramão, situação comum no dia a dia, o motorista corre o risco de sofrer colisão frontal com artefatos de diversos portes, podendo ocasionar situações catastróficas (é o que acontece quando o nível de anticoagulação está acima da faixa terapêutica, podendo ocorrer sangramentos de graus variados, inclusive fatais).

Referências

1. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, ET AL. Apixaban in patients with atrial fibrillation. AVERROES trial. *N Engl J Med* 2011; 364:806-17;
2. Schirmer SH, Baumhäkel M, Neuberger HR, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. Current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2067-2076;
3. Stewart RAH. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Cur Opin Cardiol* 2011;26:294-299;
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. RE-LY trial. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891;
6. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. APRAISE-2 trial. *N Engl J Med* 2011;365:699-708;
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. ARISTOTELES trial. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.

RESUMO DOS TRABALHOS PREMIADOS NO CONGRESSO BAHIANO DE CARDIOLOGIA EM 2011

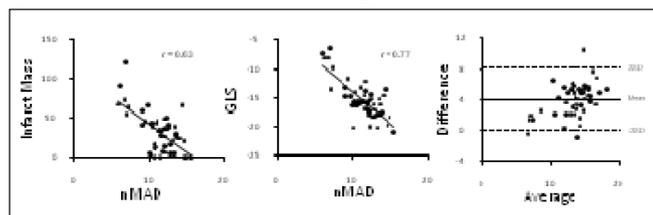
TLp23253.doc (7)

Normalized Mitral Annulus Displacement is an Excellent Alternative to Global Strain for Assessment of Left Ventricular Function

Andre L C Almeida, Ola Gjesdal, João A. C. Lima, Thor Edvardsen.

Oslo University, Hospital and University of Oslo, Oslo XX, Noruega; Johns Hopkins University, Baltimore XX, E.U.A

Purpose: Global longitudinal strain (GLS) by speckle tracking echocardiography (STE) is a novel index for left ventricular (LV) function, but depends on image quality and requires vendor specific software. Displacement of the mitral annulus (MAD) reflects the average longitudinal shortening of the myocardium. By normalizing MAD for the end diastolic LV length (nMAD), we obtained an easily available equivalent to GLS. We compared the two methods ability to quantify LV function in patients with previous myocardial infarct (MI). **Methods:** 53 patients (57±9yrs) were studied 9±6 months after a first MI. LV infarct mass (g) was estimated by delayed enhancement MRI. GLS(%) was assessed by STE, and nMAD(%) was manually assessed by using the calliper function between the mitral valve insertion and the apex and averaged from 2 and 4 chamber views in end diastole and end systole. nMAD vs. GLS and infarct mass were compared by linear correlation and the Bland Altman method. **Results:** nMAD was progressively reduced in patients with larger infarcts, and demonstrated good correlations and limits of agreement with infarct mass ($r=0.63$), and GLS ($r=0.77$) - Figure. **Conclusion:** Normalized mitral annulus displacement correlates well with global longitudinal strain and LV infarct mass in patients with myocardial infarct. Normalized mitral annulus displacement might serve as an easily available alternative to global strain for the assessment of global LV function.



TLp23867.doc (30)

Impacto de Eventos Hemorrágicos na Letalidade Hospitalar de Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas sem Supradesnível do Segmento ST

Luis C L Correia, Michael S R Soares, Mariana B Almeida, Mayara Maraux, Guilherme Garcia, Alexandre C Souza, José P Esteves, Marcia M N Rabelo.

Escola Bahiana de Medicina; Hospital São Rafael, Salvador, BA - Brasil

Fundamento: O tratamento farmacológico e intervencionista de pacientes com síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do ST (SCA) oferece benefício anti-isquêmico à custa de aumento na incidência de eventos hemorrágicos. **Objetivos:** (1) Testar a hipótese de que eventos hemorrágicos aumentam risco de óbito hospitalar em pacientes com SCA, independente dos preditores de risco tradicionais; (2) Testar a hipótese de que a aplicação simultânea dos escores GRACE e CRUSADE contribui para decisão individualizada da estratégia de investigação/tratamento. **Métodos:** Métodos: Incluídos indivíduos admitidos consecutivamente por SCA e considerados apenas eventos hemorrágicos maiores, de acordo com os critérios do TIMI (instabilidade hemodinâmica, necessidade de transfusão ou queda de hemoglobina ≥ 3 g). **Resultados:** Foram avaliados 296 pacientes, 69 ± 13 anos, 51% masculinos, mediana do GRACE de 116 (IIQ 95 – 143) e CRUSADE de 42 (IIQ 33 – 51). A incidência de sangramento foi 9,8% (95% IC = 6,8% - 14%). Indivíduos que apresentaram sangramento tiveram letalidade de 24%, comparados a 3,7% dos indivíduos livres de sangramento (RR = 6,4; 95% IC = 2,7% - 16%; $P < 0,001$). Em análise de regressão logística, a presença de sangramento foi preditor de óbito (OR = 6,8; 95% IC = 1,9 – 24; $P = 0,003$), independente do Escore GRACE. O escore de sangramento CRUSADE também apresentou associação independente com óbito ($P = 0,01$). Os eventos hemorrágicos decorreram de procedimentos percutâneos em 78% dos casos. De acordo com pontos de corte tradicionais do escore GRACE, a proporção de pacientes com baixo, intermediário ou alto risco de eventos

isquêmicos foi 39%, 34%, 27%, respectivamente. Dentre os pacientes de GRACE intermediário, 55% apresentaram CRUSADE > 40, indicando alto risco de sangramento. Estes pacientes representaram 18% da amostra total.

Conclusões: E(1) A ocorrência de eventos hemorrágicos

aumenta o risco de óbito hospitalar em pacientes com SCA; (2) A análise integrada de risco isquêmico (GRACE) e o risco de sangramento (CRUSADE) potencialmente modifica a decisão da conduta clínica, especialmente em pacientes de GRACE intermediário.

Memórias da SNNC

Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia – como surgiu

A falta de espaço para mostrar sua produção científica, conhecer o que estava sendo feito em cada Estado era a angústia dos cardiologistas e cirurgiões da região norte nordeste do Brasil. Os Estados da região em razão da pequena representatividade perante Sociedade Brasileira de Cardiologia não encontrava eco para seus anseios e a inexistência de espaço nos Congressos Brasileiros era imensa.

Assim, surgiu a Jornada Norte Nordeste de Cardiologia. Era o palco onde todos tinham oportunidade de mostrar o que estava sendo feito. Com o sucesso e objetivos atingidos a evolução de Jornada para congresso foi rápida, despertando em cada estado o desejo de sediar tao importante evento. O suporte financeiro até 1987 era todo do laboratório MSD, cabendo a SBC o custeio da participação do Presidente da SBC como convidado de honra, que se fazia presente desde a primeira jornada realizada.

Com a grande adesão dos cardiologistas e da cirurgia cardíaca o crescimento do Congresso atingiu uma preocupação financeira maior e a partir do VII Congresso N-NE de Cardiologia realizado em Natal no ano de 1987 os custos foram divididos entre MSD e Boerigher Ingelheim. Porém, um fato marcou profundamente o evento. A ausência do Presidente da SBC da época que apesar de ter sido convidado, não compareceu a solenidade de abertura, não informou o motivo da ausência ou se fez representar. Este fato foi entendido com uma descortesia para com toda imensa região.

Era o primeiro presidente da SBC a não comparecer ao Congresso. A ajuda financeira solicitada a SBC naquela época também foi negada, com a justificativa de não reconhecer o Congresso Norte Nordeste de Cardiologia. Esse posicionamento ratificou o pouco prestígio dos estados menores junto à entidade mãe. Alguma coisa precisava ser feita para mostrar a importância da região, sua capacidade de produção científica e os benefícios gerados em prol da sociedade.

Assim, no dia 12 de novembro de 1987, durante a realização do VII Congresso Norte Nordeste de Cardiologia, no salão Reis Magos no Centro de Convenções Governador Lavoisier Maia, em Natal, após apresentação de todo histórico do congresso, suas dificuldades e angústias e após um amplo debate foi decidido criar uma entidade que congregasse todos os Estados da região Norte Nordeste, mostrando que a união de todos seria a forma mais forte de ser ouvida pela SBC. Seria uma sociedade com o objetivo de elevar a região sempre esquecida e fortalecer também a própria SBC, permitindo que os estados menores pudessem ter uma representatividade mais respeitada. Não havia nenhuma conotação separatista. Após imenso debate a proposta foi colocada em votação e aprovada por todos os presentes recebendo o nome de Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia. Foi também proposto, que estado eleito para sediar o próximo Congresso, Ceará e Sergipe eram candidatos, ficasse responsável para redigir o esboço dos estatutos. Como o estado de Sergipe abdicou de sediar o congresso em favor do Ceará, ficou decidido pela assembleia que o Estado do Ceará, sede do congresso no ano seguinte, apresentaria o esboço dos estatutos da Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia ora criada. Esta assembleia foi presidida pelo Dr. Josmar de Castro Alves (RN), secretariada pela Dr. Maria Fátima de Azevedo (RN), estando devidamente registrada em Cartório na cidade de Natal.

Dr. Josmar de Castro Alves

Caros Colegas,

Ao adentrarmos pela segunda década do século XXI, a Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia mostra amadurecimento científico publicando mais um número da Revista Norte Nordeste de Cardiologia. As dificuldades do Editor em resumir o potencial científico de nossa Região, em tão exíguo espaço, devem ser imensas.

A Região Norte-Nordeste apresenta características ímpares, pois obrigada a constante atualização científica na medicina terciária, convive diariamente com doenças do início do século passado. Em nossa região, a cardiologia intervencionista, complexas técnicas cirúrgicas, métodos sofisticados de imagem coexistem com malária, dengue, tuberculose, doença de Chagas entre outras mazelas negligenciadas.

Não podemos nos isolar em um compartimento estanque. A cardiologia em nossa região deve ser praticada em um sistema de vasos comunicantes, unindo em primeiro lugar a semiologia clínica apurada, aliada a tecnologia e atualização constante. Esses fatores nos manterão globalizados, sem, no entanto perdemos nossas características individuais.

O cardiologista da região Norte-Nordeste poderá utilizar a Revista da SNNC como um arsenal de informações científicas rigorosamente selecionadas pelo Editor, que sem dúvidas será de grande valia na sua prática médica. Do mesmo modo a RNNC serve de espaço de publicação de nossas produções científicas, a fim de compartilhar com nossos pares e assim, contribuir para o crescimento da cardiologia.

Com mais esse exemplar a SNNC espera contribuir para o aprimoramento da formação médica em cardiologia em nossa região, que se reverterá em melhor assistência aos que procuram nossos serviços, assim como o esforço da revista em se tornar um veículo de ponta e bem qualificado na produção científica.

Próximo Número

Índice remissivo para o próximo número

Editorial: “A Importância da Educação Médica no Desafio do Cardiologista em Selecionar as Melhores Recomendações entre tantas que Surgem quase que Diariamente?”

Atualização: “Alterações Incomuns no ECG do Paciente Infartado”

Artigos Comentados: Arritmia; Cirurgia Cardíaca e Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista