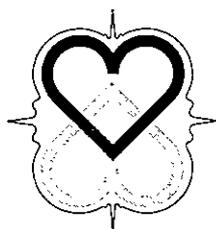


**REVISTA DA
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**



SOCERJ

EDITOR

CÉSAR CARDOSO DE OLIVEIRA

CO-EDITOR

PAULO GINEFRA

CONSELHO EDITORIAL

ANTONIO ALVES DE COUTO
AYRTON PIRES BRANDÃO
CANTÍDIO DRUMOND NETO
CLAUDIA C. ESCOSTEGUY
CLAUDIO GIL SOARES DE ARAÚJO
EDISON C. SANDOVAL PEIXOTO
ELIZABETE VIANA DE FREITAS
FRANCISCO MANES ALBANESI FILHO
HENRIQUE MURAD
IGOR BORGES DE ABRANTES JÚNIOR
IVAN GONÇALVES MAIA
JORGE NEVAL MOLL FILHO
LUIS JOSÉ MARTINS ROMÃO FILHO
MARCO AURÉLIO SANTOS
NELSON SOUZA E SILVA
SILVIA HELENA BOGHOSSIAN

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO

SONIA MARQUES DE FREITAS

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (ISSN 0101-0758)** é editada trimestralmente pela SOCERJ, Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, CEP 22270-000, Rio de Janeiro, RJ, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749 e distribuída à classe médica por **cortesia dos Laboratórios Biosintética Ltda.** As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e os trabalhos a serem publicados deverão ser dirigidos à sede da SOCERJ.

REVISTA DA SOCERJ

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.
SOCERJ

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL/PUBLISHED QUARTERLY

DADOS DE CATALOGAÇÃO

REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
RJ, BRASIL V 1 - 1988

1988, 1: 1,2
1989, 2: 1,2,3,4
1990, 3: 1,2,3,4
1991, 4: 1,2,3,4
1992, 5: 1,2,3,4
1993, 6: 1,2,3,4
1994, 7: 1,2,3,4
1995, 8: 1,2,3,4
1996, 9: 1,2,3,4
1997, 10: 1, 2, 3
ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

TIRAGEM: 3.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

ÍNDICE

- CURSOS E CONGRESSOS - Agenda
PRÓXIMOS NÚMEROS
- PÁGINA DO EDITOR
- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO
- ARTIGOS ORIGINAIS
 - O Valor do Sobrepeso da Pressão Arterial Casual na Monitorização Ambulatorial no Determinismo da Massa Ventricular Esquerda** 114
Andréa Araújo Brandão, Deise Peixoto Guimarães, Roberto Pozzan, Ana Lúcia Salim Roussoulières, Maria Eliane Campos Magalhães, Ayrton Pires Brandão
 - Dispersão do Intervalo QT_c nos Diferentes Padrões Geométricos e Funcionais do Ventrículo Esquerdo na Hipertensão Arterial Sistêmica** 121
Maurício Bastos de Freitas Rachid, Cristina Maria Sousa Almeida, Rosemaria Dutra Andrade, Simone Scalia Porto, Alfredo Antônio Potsch, Nelson Durval Mattos
 - Taquicardia Sinusal Inapropriada: Análise Espectral dos Ciclos R-R normais** 128
Ivan G Maia, Fernando Cruz Filho, Marcio L A Fagundes, Roberto Sá, Sílvia Boghossian, Jose Carlos Ribeiro, Paulo A G Alves
- ARTIGOS DE REVISÃO
 - Estado Atual dos Diuréticos no Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica** 135
Diuretics: Actual stage in the treatment of the systemic arterial hypertension
Antônio Alves de Couto, Anamelia Costa de Faria, Karine Couto Silva Sarmento, Márcio Macri Dias
 - Fármacos Antiarrítmicos** 139
Fernando Oswaldo Dias Rangel
 - Suporte Circulatório: Balão de Contra-pulsção Aórtico (B.I.A)** 152
Arnaldo Rabischoffsk
- CASO CLÍNICO
 - Miocardite como Manifestação Inicial da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida** 157
Myocarditis as the First Manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome
Marco Antônio Copello, Fábio Theóphilo Damas, Isaac M. Roitman, Maria Luiza Meire Alves, Eliane Mendonça Mansur, Luiz Sergio Erthal Espírito Santo, Manoel Maurício Chaves, Marciano Almeida Carvalho
- ESTATÍSTICA EM MEDICINA
 - Distribuição Gaussiana e Intervalos de Referência** 162
José Francisco Soares e Flávio Chaimowicz

CURSOS E CONGRESSOS

EVENTOS NACIONAIS/98

- * 21/25/MAR
VII CURSO NACIONAL DE RECICLAGEM EM
CARDIOLOGIA
Recife - PE - Brasil
- * 21/25/MAR
VII CURSO NACIONAL DE RECICLAGEM EM
CARDIOLOGIA
São Paulo - SP - Brasil
- * 23/25/ABR
III CONGRESSO FRANCO-BRASILEIRO DE
RITMOLOGIA E MARCAPASSO
Salvador - BA - Brasil
- * 25/ABR
PROVA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
ESPECIALISTA EM CARDIOLOGIA
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
- * 01/04/JUL
CONGRESSO PARANAENSE DE CARDIOLOGIA
Curitiba - PR - Brasil
- * 02/04/JUL
IX CONGRESSO MINEIRO D CARDIOLOGIA
Belo Horizonte - MG - Brasil
- * 05/08/AGO
CONGRESSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO
ARTERIAL
Goiânia - GO - Brasil
- * 13/15/AGO
XV CONGRESSO DA SOC. CARDIOLOGIA DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO - SOCERJ
Rio de Janeiro - RJ
- * 17/19/SET
XIX CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLO-
GIA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Campos de Jordão - SP - Brasil

EVENTOS INTERNACIONAIS/98

- * 29/MAR/01ABRIL
47TH ANNUAL SCIENTIFIC SESSION
American College of Cardiology
Atlanta - GA - USA
- * 23/25/ABR
III WORLD CONGRESS OF ECHOCARDIOGRAPHY
AND VASCULAR ULTRASOUND
Organizing Committee
Rua Beira Rio, 45/3º andar
Vila Olimpia - São Paulo - SP - Brasil
- * 26/30/ABR
XIII WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY
SBC
Rua Ipu, 32 - Botafogo - Rio de Janeiro - Brasil
- * 22/26/AGO
XX CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF
CARDIOLOGY
ESC
Viena - Áustria
- * 08/11/NOV
71st SCIENTIFIC SESSIONS OF THE AMERICAN
HEART ASSOCIATION
AHA
Dallas - TX - USA

PRÓXIMOS NÚMEROS

Out/Nov/Dez	1997	Reabilitação Cardíaca
Jan/Fev/Mar	1998	Arritmias Cardíacas
Abr/Mai/Jun	1998	Doença Coronária
Jul/Ago/Set	1998	Cardiomiopatias

PÁGINA DO EDITOR

Caros Colegas

Este é um número de comemoração, podemos enfim respirar aliviados por termos cumprido os nossos anseios, qual seja, o de colocar a nossa Revista da SOCERJ em dia e planejar os números seguintes. Neste número, temos o prazer de lhes trazer os trabalhos premiados no nosso Congresso da SOCERJ, todos os apresentados foram de excelente nível e trouxeram grande dificuldade aos julgadores. Os artigos de revisão, tenho a certeza que interessará a todos, pois tratam de temas importantes, como diuréticos na hipertensão arterial, drogas antiarrítmicas, e suporte circulatório por balão intra-aórtico. Acredito que pela primeira vez na Revista da SOCERJ, temos um caso clínico abordando a AIDS e as suas manifestações cardíacas. Vale a pena lê-lo e consultar as referências atualizadas. Por último, temos o quinto artigo da série sobre bioestatística, que volto a lembrar, é de suma importância na realização e análise de estudos médicos.

Aproveitem a nossa Revista da SOCERJ.

O Editor

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

DIRETORIA

Presidente: Denilson Campos de Albuquerque

Vice-Presidente: Evandro Tinoco Mesquita

1º Secretário: Ademir Batista da Cunha

2º Secretário: Maria de Lourdes Tavares de Carvalho

1º Tesoureiro: Maria Eliane Campos Magalhães

2º Tesoureiro: Marcelo Vieira Gomes

Diretor Científico: Roberto Bassan

Editor da Revista da SOCERJ: César Cardoso de Oliveira

Co-Editor: Paulo Ginefra

Conselho Editorial: Antonio Alves de Couto
Ayrton Pires Brandão
Cláudia C. Escosteguy
Cláudio Gil Soares de Araújo
Cantídio Drumond Neto
Edison Sandoval Peixoto
Elizabeth Viana de Freitas
Francisco Manes Albanesi Filho
Henrique Murad
Igor Borges de Abrantes Júnior
Ivan Gonçalves Maia
Luiz José Martins Romão Filho
Marco Aurélio Santos
Nelson Souza e Silva
Sílvia Helena Boghossian

Conselho Fiscal: Carlos Alberto Toscano da Graça
Moisés Gamarski
Roberto Pozzan

Suplentes: Jamil da Silva Soares
Paulo Roberto Pereira de Sant'Anna
Sebastian Brotons de La Nuez (in memoriam)

Comissão Científica: Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha
Hélio Roque Figueira
José Guilherme de Faria Féres
Klerman Wanderley Lopes
Luiz Antonio Campos
Roberto Esporcatte
Salvador Serra

Comissão de Ensino: Heraldo Victor
João Mansur Filho
Paulo Roberto Dutra da Silva
Vinício Elia Soares
Wille Oigman

Comissão Med. Preventiva e Social: Jorge Gomes da Silva (presidente)
Antonio Alves do Couto
Dany David Kruczan
Edyo José Freitas Cardoso
João Bosco de F. Santos
Oswaldo Luiz Cergidanes
Paulo Wesley F. Bragança

Comissão de Informática: Antonio Luiz da Silva Brasileiro
Pedro Di Marco da Cruz
Sérgio Kaiser

Comissão Eleitoral: Emílio César Zilli
Jorge Luiz Ferreira Brandão
Ricardo Luiz Ribeiro

Representante do FUNCOR no Rio de Janeiro: Lílian Soares da Costa

Departamento de Arritmias, Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia

Presidente: Washington Maciel
Vice-Presidente: Silvia Boghossian
Secretário: Jayme de Barros Freitas
Tesoureiro: Marco Aurélio Pierobon
Diretor Científico: Francisco José Nascimento

Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Presidente: Leslie de Albuquerque Aloao
Vice-Presidente: Hélio Roque Figueira
Secretário: Francisco Cabral Cardoso
Tesoureiro: Cyro Vargues Rodrigues
Diretor Científico: Pierre Labrunie

Departamento de Valvulopatias

Presidente: Eduardo Luiz Argüelles de Souza
Vice-Presidente: José Barbosa
Secretário: Alberto Siqueira Lopes
Tesoureiro: Adailton Batista
Diretor Científico: Roberto Hugo da Costa Lins

Departamento de Doença Coronária

Presidente: José Geraldo C. Amino
Vice-Presidente: Luiz Maurino Abreu
Secretário: Lílian Carestiato
Tesoureiro: Eduardo Nagib Gauí
Diretor Científico: Carlos Scherr

Departamento de Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatia

Presidente: Marcelo Westerlund Montera
Vice-Presidente: Edson Saad
Secretário: Francisco Manes Albanesi Filho
Tesoureiro: Cantídio Drumond Neto
Diretor Científico: Evandro Tinoco Mesquita

Departamento de Hipertensão Arterial

Presidente: Maria Michel El Khoury
Vice-Presidente: Ivan Luiz Cordovil de Oliveira
Secretário: Gerson Paulo Goldwasser
Tesoureiro: Rosane Souza Magalhães
Diretor Científico: Evandro Tinoco Mesquita
Coord. de Ensino: Lílian Soares da Costa

Seção Regional da Baixada Fluminense da SOCERJ - SEC SOCERJ

Presidente: Sônia Regina Reis Zimbaro
Vice-Presidente: Paulo Roberto Pereira de Sant'Anna
Secretário: Claudia Sessin M. Tavares
Tesoureiro: Álvaro de O. Morgado Filho
Diretor Científico: Marcelo Alves Nogueira

Seção Regional do Leste Fluminense da SOCERJ

Presidente: Heraldó Víctor
Vice-Presidente: Carlos Alberto Mussel Barrozo
Secretário: Jorge Abunahman
Tesoureiro: Mario Luiz Ribeiro
Diretor Científico: Luiz Augusto de Freitas Pinheiro

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista da SOCERJ é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, destinado a publicar artigos originais e de atualização sobre temas cardiovasculares em seus números e os Resumos de trabalhos apresentados no Congresso anual da SOCERJ em seu número especial Suplemento. Eventualmente a Revista poderá editar mais de um Suplemento.

Todos os artigos originais e de atualização, bem como qualquer matéria enviada para a publicação, serão submetido à análise pelo Conselho Editorial, reservando-se a Revista da SOCERJ o direito de recusar a matéria considerada insuficiente pelo Conselho ou que vá em contra dos princípios da ética médica.

Os manuscritos devem ser inéditos, em consenso com todos os autores e, uma vez aceitos pelo Conselho Editorial para publicação, passarão a ser propriedade editorial da Revista, não podendo ser reproduzido sem a autorização por escrito da mesma.

A Revista da SOCERJ é abreviada para Rev. SOCERJ como indicador bibliográfico.

Todos os originais devem ser enviados à Revista da SOCERJ, Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, CEP. 22270-000, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749.

Para a publicação dos trabalhos, serão obedecidas, no geral, as normas adotadas pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Não serão aceitos trabalhos para publicação múltiplos (várias revistas), exceto os escritos ou publicados em outro idioma.

Os trabalhos serão publicados por ordem de aceitação pelo Conselho Editorial e não por ordem de recebimento. Ambas as datas, porém, constarão no pé da primeira página do trabalho na Revista.

O pedido para publicação de trabalho ou outra matéria constantes destas normas, deve ser feito ao Editor em carta anexa, assinada pelo principal autor, constando uma declaração de ter sido obtido o consentimento por escrito dos pacientes submetidos a procedimentos de estudo terapêutico ou por drogas, pela qual o autor (es) assumem inteira responsabilidade. Na mesma carta deve-se especificar à qual Seção da Revista destina-se o trabalho: Trabalhos Originais, Temas de Atualização, Relato de Caso, etc.

Os trabalhos devem ser redigidos em português, de acordo com a ortografia vigente, datilografados ou processados em espaço duplo, em papel branco, ofício ou A4 para impressora de computador, margem de 3cm de cada lado, em cima e em baixo, original e duas cópias do texto e figuras, com páginas numeradas em algarismos arábicos: a folha de rosto é a página 1, a do Resumo pág. 2, etc. **Deverá ser enviado um disquete de 3.5 com um 1.44 mega bytes do trabalho, em word 4.0 para windows.** A Revista receberá trabalhos em inglês ou espanhol procedentes de instituições estrangeiras, a critério do Conselho Editorial.

NORMAS PARA:

1 - Artigo Original - (investigações/procedimentos novos)

1.1 - Folha de Rosto (título em português e em inglês, nome completo dos autores, nome da cidade, nome da instituição onde realizado, três "Palavras-chaves" (em português) e "Key words" (em inglês). Nome e endereço do autor responsável para correspondência.

1.2 - Resumo - em português até 300 palavras, constituído de Objetivo, Casuística e Método, Resultado e Conclusão.

1.3 - Summary, versão do resumo em inglês, encimado pelo título também em inglês na mesma ordem do item anterior.

1.4 - Introdução

1.5 - Casuística e Método - exigindo-se descrição de equipamento, método detalhado da pesquisa e análise estatística.

1.6 - Resultados - pode ser por texto, com tabelas ou quadros.

1.7 - Discussão

1.8 - Referências Bibliográficas - numeradas por ordem de citação no texto, de acordo com o Index Medicus. Citar todos os autores pelo sobrenome, seguido das iniciais do nome até 6 autores; mais de 6, citar et al; título do artigo pesquisado, nome da Revista consultada, ano; volume: 1ª - Última página; (se for Suplemento, citar Supl. nº logo após o volume).

1.9 - Estudo Cooperativo: citar o Órgão ou Órgãos organizadores, tema estudado, revista, ano; volume: 1ª - Última página.

1.10 - Livros - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título, Edição, Cidade: Casa Editora, Ano: página específica para referência.

1.11 - Capítulo de Livro - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título do Capítulo. In: Sobrenome e iniciais do(s) nome(s) do(s) autor(es) eds; Título do Livro, Edição. Cidade; Casa Editora. Ano: Página específica para referência.

1.12 - Tese ou Dissertação - Sobrenome e iniciais do autor. Título, seguido entre parêntese de Tese ou Dissertação e grau obtido (Doutor, Mestre), Cidade, Universidade. Ano: Página específica para referência.

1.13 - Anais de Congresso: Sobrenome e iniciais do(s) autor(es). Título do trabalho. In: Anais do número de ordem e nome do Congresso. Cidade: Sociedade ou Instituição promotora. Ano: página inicial - final do Artigo ...

1.14 - Resumos de Congresso: igual ao item 1.8, acrescentando-se Supl. nº, após o ano.

1.15 - Figuras e tabelas numeradas por ordem no texto em algarismos arábicos. Trabalhos gráficos (ECG, Holter, Teste de Esforço, Hemodinâmicos, etc.) devem ser copiados em xerox com bom contraste e montados em tamanho reduzido, mas que permitam leitura confortável - Desenhos em nanquim, tabelas, quadros, gráficos, cruvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos, não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, indicado com uma seta superior a posição correta da figura na página. Figuras ou gráficos em cores devem ser discutidos com a Revista, à parte. As fotografias devem ser entregues em papel brilhoso.

1.16 - As legendas das figuras devem ser sucintas e escritas em folha à parte, numeradas de acordo com a ordem do texto ...

2 - Artigos de Atualização - sobre determinado tema, experiência atual própria e da literatura atual, bibliografia de acordo com as normas.

3 - Editorial (para Editor convidado) - Comentário crítico sobre determinado tema ou artigo publicado no mesmo número da Revista, podendo ou não ser acompanhado de bibliografia.

4 - Relato de Caso - Com documentação completa e resumida, de interesse para o Cardiologista Clínico.

5 - "Como eu trato" - Tratamento atualizado de determinada entidade, com a experiência do autor, convidado pela Revista. Com bibliografia.

6 - Cartas ao Editor - Cartas e respostas, sucintas, sobre artigos ou conceitos emitidos, cabendo citar até 3 referências bibliográficas.

7 - Noticiário - Notícias sucintas sobre Cursos, Simpósios, Reuniões etc., com as datas - máximo de 60 palavras.

Todos os trabalhos, artigos de atualização e matérias publicados pela Revista da SOCERJ são de responsabilidade exclusiva de seus autores, bem como os conceitos neles emitidos.

O Valor do Sobrepeso da Pressão Arterial Casual na Monitorização Ambulatorial no Determinismo da Massa Ventricular Esquerda

Andréa Araújo Brandão

Deise Peixoto Guimarães

Roberto Pozzan

Ana Lúcia Salim Roussoulières

Maria Eliane Campos Magalhães

Ayrton Pires Brandão

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ.

Endereço para correspondência:

Rua Abade Ramos, 107 / 101 - Jardim Botânico

Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22461-090

Tel: (021) 286-1467 Fax: (021) 537-2729

INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é hoje considerada um potente e independente fator de risco cardiovascular em indivíduos hipertensos e mesmo na população geral (1). Estudos mais recentes demonstraram que a análise da geometria ventricular poderia estratificar ainda melhor este risco, trazendo implicações prognósticas de grande relevância (2).

A pressão arterial (PA) é sem dúvida o fator mais importante no determinismo da massa ventricular esquerda (MVE). Contudo, estudos em animais de experimentação e em humanos têm evidenciado que outros fatores certamente estão envolvidos, tais como: obesidade, idade, raça, sexo, predisposição genética, ati-

vidade física, sistema renina-angiotensina, sistema nervoso simpático e insulina(3-8). Assim sendo, o estudo destes fatores poderá ajudar na caracterização dos indivíduos hipertensos mais predispostos ao aparecimento de HVE e na identificação dos mecanismos potenciais envolvidos no desenvolvimento da hipertrofia.

O Estudo de Framingham demonstrou a clara associação entre excesso de peso e maior mortalidade por causas cardiovasculares (9). Na realidade, existe uma estreita relação entre presença de obesidade, hipertensão arterial (HA) e alterações da MVE. De fato, vários estudos já demonstraram o efeito isolado ou combinado destas duas condições sobre a massa e geometria do ventrículo esquerdo (VE), tanto em adultos (5,7) como em faixas etárias mais jovens (10).

Além da HA, a obesidade também está associada à presença de alguns distúrbios metabólicos comumente encontrados na prática clínica. A denominação "Deadly Quartet", proposta por Kaplan (11), ou seja, a associação entre obesidade, hipertensão, hipertrigliceridemia e intolerância à glicose, traduz de forma bastante apropriada o risco potencial desta integração.

Dentre este contexto, o objetivo deste estudo foi verificar os possíveis efeitos do sobrepeso da pressão arterial casual e da monitorização ambulatorial (MAPA) sobre a massa ventricular esquerda, sua geometria e função em uma população de adultos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Foram estudados 67 indivíduos entre 27 e 77 anos (média $49,28 \pm 11,58$ anos), sendo 48 mulheres e 19 homens, 24 normotensos e 43 hipertensos. Nenhum deles apresentava diabetes mellitus, HA secundária, doença coronariana ou outra cardiopatia. A amostra foi estratificada em dois grupos:

Grupo 1: 28 indivíduos sem sobrepeso (Índice de Massa Corpórea (IMC) $< 25 \text{ kg/m}^2$), sendo 5 homens e 2 mulheres, entre 30 e 71 anos (média de $49,28 \pm 11,88$ anos).

Grupo 2: 39 indivíduos com sobrepeso (IMC $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$), sendo 14 homens e 25 mulheres, entre 27 e 72 anos (média de $51,94 \pm 11,58$). Este grupo sofreu estratificação adicional quanto à presença de HA:

Grupo 2A: 11 indivíduos com sobrepeso sem HA, sendo 5 homens e 6 mulheres, entre 27 e 64 anos (média de $46,35 \pm 9,81$ anos).

Grupo 2B: 28 indivíduos com sobrepeso e HA, sendo 9 homens e 19 mulheres, entre 37 e 77 anos (média de $54,14 \pm 11,64$ anos).

MÉTODOS

Todos os indivíduos foram submetidos a exame físico inicial com medidas de peso, altura, PA casual, coleta de sangue após 12h de jejum, MAPA e ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler. Caso o indivíduo estivesse em uso de medicação de ação cardiovascular, todo este protocolo só se iniciava após pelo menos duas semanas de suspensão destas drogas.

Índices Antropométricos: Foram obtidos peso (kg) e altura (m) e calculados: $\text{IMC}^{12} (\text{kg/m}^2) = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$ e Área de Superfície Corpórea (13) (ASC) (m^2) = $\text{peso}^{0,425} (\text{kg}) \times \text{altura}^{0,725} (\text{cm}) / 10000$

Pressão Arterial Casual: Foram obtidas três medidas da PA em decúbito dorsal com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e utilizados manguitos de acordo com as normas da American Heart Association, a intervalos de pelo menos 5 minutos. Foi considerada a média das três medidas da PA casual e classificados com hipertensos os indivíduos cuja média de PA sistólica (PAS) fosse $\geq 140 \text{ mmHg}$ e/ou a média de PA diastólica (PAD) $\geq 90 \text{ mmHg}$.

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA): Foi obtida com unidades do tipo oscilométrico SpaceLabs 90207, automáticas e programadas para medidas a intervalos de 15 minutos por 24h. Foi solicitado ao indivíduo que elaborasse um relatório de suas principais atividades e dos horários correspondentes aos períodos de vigília e sono. Só foram considerados válidos os exames com pelo menos 85% de aferições realizadas. As variáveis analisadas foram médias de PAS, PAD e PA média (PAM) nas 24h, vigília e sono; cargas pressóricas sistólica e diastólica nas 24h, vigília e sono, considerando-se o limite de $140/90 \text{ mmHg}$ para o período de vigília e $120/80 \text{ mmHg}$ para o período de sono; descenso noturno sistólico e diastólico, considerado presente se houvesse queda $\geq 10\%$ para PAS ou para PAD; variabilidade pressórica através do desvio padrão da PAS, PAD e PAM nas 24h, vigília e sono.

Ecocardiograma: Os exames foram realizados em aparelho ATL Apogee, modelo CX200, versão 3.1. As medidas ecocardiográficas obtidas de acordo com as normas da American Society of Echocardiography¹⁴ e a MVE e o Índice de MVE (IMVE) calculados conforme as fórmulas:

$\text{MVE (g)} = 1,05 (\text{SIV} + \text{PPVE} + \text{VEd})^3 - (\text{VEd})^3$, onde SIV: septo interventricular; PPVE: IMVE (g/m^2) = MVE / ASC

A geometria ventricular foi classificada de acordo com o IMVE e a espessura relativa de parede (ERP) = $\text{PPVE} / (\text{VED}/2)$ em: Normal quando $\text{IMVE} < 125 \text{ g/m}^2$ e a $\text{ERP} < 0,45$; Remodelação Concêntrica (RC) quando $\text{IMVE} < 125 \text{ g/m}^2$ e $\text{ERP} \geq 0,45$; Hipertrofia Excêntrica (HE) quando $\text{IMVE} \geq 125 \text{ g/m}^2$ e $\text{ERP} < 0,45$; e Hipertrofia Concêntrica (HC) quando $\text{IMVE} \geq 125 \text{ g/m}^2$ e $\text{ERP} \geq 0,45$.

A análise da função sistólica foi feita pelos volumes diastólico final (VDF) e sistólico final (VSF) do VE e pela fração de ejeção (FE). Função diastólica foi avaliada pelo fluxo mitral, através das velocidades das ondas E e A, relação E/A e tempo de desaceleração, além do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

Tratamento Estatístico: Foi utilizado o programa estatístico SPSS para Windows, versão 5.0.1 de 1992.

Os testes aplicados foram : teste do Chi-quadrado (χ^2) e teste t de Student (t).

RESULTADOS

Os Grupos 1 e 2 não diferiram quanto às médias de idade, distribuição por sexo ou presença de HA. Quanto aos índices antropométricos, o Grupo 2, apresentou maiores médias de peso, IMC e ASC quando comparado ao Grupo 1. Tabela 1.

	Grupo 1	Grupo 2	Teste	p
Idade	49,28 ± 11,88	51,94 ± 11,58	t = 0,92	0,36
Sexo	5 mas/ 23 fem	14 mas/ 25 fem	$\chi^2 = 2,6$	0,10
Presença de HA	15 H / 13 N	28 H / 11 N	$\chi^2 = 2,35$	0,12
Peso(Kg)	55,76 ± 8,32	77,42 ± 14,30	t = 7,18	p < 0,001
Altura (m)	1,57 ± 0,08	1,61 ± 0,09	t = 1,66	p < 0,10
IMC (Kg/m ²)	22,40 ± 1,72	29,78 ± 4,64	t = 8,01	p < 0,001
ASC	1,55 ± 0,15	1,81 ± 0,19	t = 5,92	p < 0,001

H: Hipertensos; N: Normotensos; IMC: Índice de Massa Corpórea; ASC: Alta de Superfície Corpórea

A avaliação da pressão arterial casual mostrou valores médios da PAS e PAD significativamente maiores no Grupo 2. A comparação das médias dos parâmetros obtidos com a MAPA evidenciou que o Grupo 2 apresentou maiores médias de PAS nas 24h, vigília e sono, maiores desvios-padrão da PAS e PAD nas 24h e no sono, maior desvio-padrão da PAM no sono maiores cargas pressóricas sistólicas nas 24h e na vigília. Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de descenso noturno. Tabela 2.

As médias dos valores de MVE obtidos nos Grupos 1 e 2 foram 167,53±44,52 e 230,83±49,93 g, respectivamente (t=5,35, p<0,001). Quanto ao IMVE, a média do Grupo 1 foi 108,44± 30,84 e do Grupo 2 foi 127,53 ± 25,44 g (t=2,77, p=0,007). Em relação aos padrões de geometria ventricular, o Grupo 1 apresentou 16 (57,1%) indivíduos com padrão normal e 12 (42,9%) indivíduos com padrão anormal, enquanto o Grupo 2 apresentou 16 (41,0%) indivíduos com padrão normal e 23 (59,0%) com padrão anormal esta distribuição não alcançou significado estatístico ($\chi^2 = 2,35$, p=0,12). Entretanto, ao se analisar a prevalência de cada tipo padrão de geometria ventricular nos dois grupos, verificou-se que a remodelação concêntrica foi mais prevalente no Grupo 1 (71,4%), ao passo que a hipertrofia excêntrica foi mais prevalente no Grupo 2 (69,6%) e a hipertrofia concêntrica só ocor-

Tabela 2
Medidas de Pressão Arterial Casual e Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

PAS (mmHg)	135,10 ± 24,02	153,71 ± 27,02	t = 2,91	p = 0,005
PAD (mmHg)	84,60 ± 12,34	90,79 ± 12,38	t = 2,02	p = 0,04
PAS 24 h (mmHg)	126,64 ± 16,83	135,58 ± 14,69	t = 2,31	p = 0,02
DPPAS 24 h	11,56 ± 2,73	13,34 ± 3,41	t = 2,28	p = 0,02
PAS vigília (mmHg)	128,82 ± 17,24	137,25 ± 15,05	t = 2,13	p = 0,03
DPPAS vigília	11,10 ± 2,64	12,29 ± 2,90	t = 1,72	p = 0,09
PAS sono (mmHg)	119,89 ± 16,48	128,71 ± 16,86	t = 2,13	p = 0,03
DPPAS sono	8,74 ± 3,48	10,90 ± 3,77	t = 2,37	p = 0,02
PAD 24 (mmHg)	79,82 ± 9	83,43 ± 2,90	t = 1,44	p = 0,15
DPPAD 24h	9,62 ± 1,94	10,76 ± 2,22	t = 2,18	p = 0,03
PAD vigília (mmHg)	81,89 ± 9,91	85,67 ± 10,50	t = 1,49	p = 0,14
DPPAD vigília	9,00 ± 1,95	9,68 ± 1,82	t = 1,46	p = 0,15
PAD sono (mmHg)	75,53 ± 9,38	76,58 ± 10,61	t = 1,22	p = 0,22
DPPAD sono	7,52 ± 2,26	9,04 ± 2,87	t = 2,33	p = 0,02
PAM 24 h (mmHg)	96,03 ± 11,82	100,97 ± 11,11	t = 1,75	p = 0,08
DPPAM 24 h	10,19 ± 2,15	11,33 ± 2,55	t = 1,93	p = 0,05
PAM vigília (mmHg)	98,03 ± 12,03	103,15 ± 11,56	t = 1,76	p = 0,08
DPPAM vigília	9,75 ± 2,19	10,33 ± 1,98	t = 1,12	p = 0,26
PAM sono (mmHg)	89,71 ± 11,72	94,33 ± 12,33	t = 1,54	p = 0,12
DPPAM sono	7,71 ± 2,68	9,29 ± 3,15	t = 2,16	p = 0,03
CP sistólica 24 h (%)	29,09 ± 29,95	45,85 ± 31,20	t = 2,20	p = 0,03
CP sistólica vigília (%)	24,15 ± 28,23	40,28 ± 33,07	t = 2,09	p = 0,04
CP sistólica sono (%)	44,79 ± 40,42	62,66 ± 35,22	t = 1,93	p = 0,05
CP diastólica 24 h (%)	26,42 ± 24,89	36,42 ± 27,20	t = 1,54	p = 0,12
CP diastólica vigília (%)	25,53 ± 23,83	35,96 ± 28,67	t = 1,57	p = 0,12
CP diastólica sono (%)	29,36 ± 32,56	38,07 ± 32,90	t = 1,07	p = 0,28

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAM: Pressão Arterial Média; DP: Desvio Padrão; CP: Carga Pressórica

reu também neste grupo (100%). Esta distribuição apresentou significado estatístico ($\chi^2 = 8,22$, $p=0,04$).

Dentre os parâmetros de avaliação da função sistólica, apenas o VDF foi significativamente maior no Grupo II ($p=0,002$). Quanto à função diastólica, a relação E/A foi maior no Grupo 1 ($p=0,009$) e o TRIV maior no Grupo 2 ($p=0,01$). Os demais parâmetros não foram diferentes entre os grupos.

A análise intragrupo dos indivíduos com sobrepeso, divididos entre os com HA (Grupo 2B) e sem HA (Grupo 2A), mostrou diferença estatisticamente significativa em alguns parâmetros de função diastólica: o Grupo 2B apresentou maior onda A ($t=2,97$, $p=0,005$) e menor relação E/A ($t=2,31$, $p=0,02$). Entretanto, todas as outras variáveis analisadas pelo ecocardiograma não foram diferentes entre estes dois grupos, incluindo a MVE e o IMVE. Tabela 3.

Tabela 3				
Análise Intragrupo nos Indivíduos com Sobrepeso: Massa Ventricular Esquerda, Função Sistólica e Diastólica, Glicemia e Insulinemia				
FE (%)	82,02 ± 7,53	83,08 ± 8,03	t= 0,38	p= 0,70
VDF (ml)	127,63 ± 41,41	133,77 ± 35,52	t= 0,46	p= 0,64
VSF (ml)	21,77 ± 11,60	23,28 ± 13,83	t= 0,32	p= 0,75
A (m/s)	0,52 ± 0,08	0,66 ± 0,14	t= 2,97	p= 0,005
E (m/s)	0,76 ± 0,11	0,74 ± 0,15	t= 0,32	p= 0,75
E / A (m/s)	1,50 ± 0,44	1,18 ± 0,35	t= 2,31	p= 0,02
T DES (s)	0,218 ± 0,037	0,210 ± 0,043	t= 0,56	p= 0,58
TRIV (s)	0,119 ± 0,017	0,017 ± 0,018	t= 0,25	p= 0,80
MVE (g/m)	209,26 ± 54,52	239,30 ± 46,30	t= 1,73	p= 0,09
IMVE (g/m ²)	116,17 ± 25,83	131,99 ± 24,30	t= 1,80	p= 0,08

FE: Fração de Ejeção; VDF: Volume diastólico de ventrículo esquerdo; VSF: Volume sistólico de ventrículo esquerdo; A: Onda A do fluxo mitral; E: Onda E do fluxo mitral; E/A: relação onda E/A; T Des: tempo de desaceleração do fluxo mitral; TRIV: Tempo de relaxamento isovolumétrico; MVE: Massa ventricular esquerda; IMVE: Índice de massa ventricular esquerda.

DISCUSSÃO

O coração pode ser alvo tanto da obesidade como da HA e esses dois distúrbios freqüentemente coexistem no mesmo paciente, sendo a obesidade condição reconhecidamente desfavorável para a HA. A obesidade tem alta prevalência na populações ocidentais, especialmente nas urbanas e parece estar aumentando nos últimos anos.¹⁵

Embora a elevação da PA seja o principal contribuinte para o desenvolvimento de HVE na HA, outros fatores também parecem estar envolvidos no seu determinismo, tais como: idade, sexo, raça, influência genética, obesidade, atividade física, ingestão de

sódio, sistema adrenérgico, sistema renina angiotensina e outros fatores humorais (3-8). Cabe ressaltar que esses mesmos fatores também participaram de alguns mecanismos fisiopatológicos propostos para a HA.

O presente estudo, tendo como objetivo a avaliação dos possíveis efeitos do sobrepeso e da pressão arterial sobre a massa e geometria ventricular, utilizou uma amostra populacional dividida pelo IMC, caracterizando o grupo com e sem sobrepeso. Os grupos não diferiam quanto à idade, sexo e prevalência de HA, o que permitiu a análise dos dados referentes a cada grupo como um todo.

O IMC é um índice que se correlaciona fortemente com outras medidas de obesidade. No National Health and Nutrition Examination Surveys II (NHANES II)(15), o IMC foi considerado o melhor indicador para avaliar presença de sobrepeso. Neste estudo, foi utilizado o ponto de corte de 25 kg/m² para determinação de sobrepeso, o mesmo utilizado para a divisão dos grupos. Vários estudos têm demonstrado a fraca associação entre a presença de HVE e a medida da PA casual, enfatizando a melhor correlação entre as medidas da PA na MAPA e a MVE(3,16-18). Drayer e cols.(16) demonstraram correlação significativa das médias de PAS nas 24h, na vigília e no sono com a MVE. No entanto, Bawens e cols.(3) encontraram melhor correlação do IMVE com a média de PAD nas 24h. Devereux et al.(18) demonstraram a associação da MVE com a PA durante a atividade de trabalho. Nos estudos de Verdecchia e cols.(17), a IMVE se correlacionou mais fortemente com as médias de PAS e PAD do período do sono e foi sugerido que a presença de descenso noturno poderia prevenir a HVE. A variabilidade da PA, avaliada pela MAPA, também parece estar associada a uma maior ocorrência de lesão em "órgãos-alvo" da HA, especialmente o coração. Parati e cols.(19) identificaram que o desvio-padrão das médias de PA no registro de 24h se correlacionava positivamente com a gravidade de lesões em "órgãos-alvo". Markovic e cols.(20), estudando reatividade pressórica pela MAPA, evidenciaram que os indivíduos com maior variabilidade pressórica apresentam maior IMVE. A avaliação da PA nos indivíduos estudados foi realizada através da MAPA e da medida da PA casual. Com relação à PA casual, foram observadas maiores PAS e PAD no grupo com sobrepeso, com destaque para a PAS. Esta constatação apenas vem se somar aos dados já conhecidos de que maiores níveis de PA estão intimamente relacionados à presença de maior peso corporal.(5,10-21)

A MAPA foi muito útil para caracterizar o comportamento da PA durante o período de análise e para diferenciar os grupos estudados. Todas as variáveis

analisadas reativas a PAS e cargas pressóricas sistólicas, exceto a do período do sono já foram significativamente maiores no grupo com sobrepeso, o que corrobora a tese de que há uma estreita relação entre a obesidade e a PA (5,10-23).

Uma possível explicação para o fato de não haver diferença significativa entre os grupos para as variáveis que avaliaram a PAD na MAPA poderia ser o fato de que o excesso de peso promoveria um aumento do volume circulante e este estaria intimamente ligado a um aumento do débito cardíaco. Como a obesidade não promoveria repercussões diretas sobre a resistência arterial periférica, as variáveis relacionadas à PAD não teriam diferenças significativas. A evidência de maior carga pressórica sistólica na vigília poderia estar associada a uma maior atividade simpática, freqüentemente observada em indivíduos com sobrepeso.

Quando foram analisadas as variabilidades das medidas da PA nos dois grupos, traduzidos pelos desvios-padrão das médias, observou-se que os indivíduos com sobrepeso tinham maior MVE e apresentaram maior variabilidade no período de sono nas três medidas (PAS, PAD e PAM). No período de 24h, o mesmo pode ser observado para PAS e PAD. Este achado sugere a participação da variabilidade pressórica no desenvolvimento de alterações estruturais cardíacas associadas ao sobrepeso.

O excesso de tecido gorduroso se acompanha de alto débito cardíaco, devido a uma maior demanda metabólica. Em consequência, há aumento do volume sistólico e do trabalho cardíaco, resultando em um aumento adaptativo da MVE. Nesta situação o aumento da MVE ocorre proporcional à dilatação da câmara, sem aumento importante das espessuras de parede, o que corresponde ao padrão de hipertrofia excêntrica do VE (5,7,22).

Em 1983, Messerli e cols.(22) encontraram várias alterações estruturais cardíacas relacionadas à obesidade. Mais tarde, Lauer e cols.(7), no estudo de Framingham, demonstraram que a obesidade se correlacionou significativamente com a MVE, mesmo após o controle das variáveis idade e PA. O aumento da MVE observado resultou tanto do aumento da espessura, quanto do aumento do diâmetro da cavidade do VE. Posteriormente, Gottdiener e cols.(5) verificaram que o efeito da PAS sobre a MVE foi amplificado pela obesidade e que a obesidade foi o fator preditivo independente mais forte no determinismo da MVE, com maior predomínio de hipertrofia excêntrica. Mesmo em crianças e adolescentes, vários estudos têm ressaltado que alterações da MVE parecem se relacionar fortemente com percentil elevado de PA e presença de sobrepeso.(10)

Tanto a MVE quanto a IMVE foram significativamente maiores nos indivíduos com sobrepeso. Curiosamente, não houve diferença na comparação dessas variáveis entre indivíduos com sobrepeso hipertensos e normotensos, indicando uma participação importante do fator sobrepeso sobre a MVE, em presença ou não de HA. Este achado tem concordância com vários estudos que demonstraram forte correlação entre a obesidade e MVE, independente da PA, em adultos ou em faixas etárias mais jovens.(5-7,10,21)

Na análise da geometria ventricular, houve maior prevalência de hipertrofia excêntrica no grupo com sobrepeso, enquanto que a remodelação concêntrica foi mais prevalente nos indivíduos sem sobrepeso. As alterações da geometria ventricular observadas no presente estudo são de grande interesse, pois demonstraram que não só a PA, mas também o sobrepeso é um importante fator no determinismo da estrutura ventricular esquerda. Mais do que isso, o achado de hipertrofia concêntrica apenas no grupo com sobrepeso indica que a obesidade é uma condição mórbida de grande importância não só para alterações quantitativas mas também qualitativas da MVE, coexistindo ou não a elevação da PA. De fato, estas considerações estão de acordo com vários estudos (10,21,23), como o realizado por De Simone e cols.(23) em que a normalidade geométrica mais prevalente entre os obesos foi a hipertrofia excêntrica. Além disso, Devereux e cols.(24) verificaram que a hipertrofia concêntrica se correlacionava melhor com o aumento da resistência vascular periférica e o débito cardíaco abaixo ou normal, condições freqüentes em hipertensos de longa data. Por outro lado, a hipertrofia excêntrica estaria associada a situações de débito cardíaco aumentado, representando sobrecarga de volume ao coração.

Na avaliação da função sistólica, a fração de ejeção foi igual nos dois grupos, assim como o volume sistólico final. No entanto, o volume diastólico final foi maior no grupo com sobrepeso. Na análise intragrupo, o VDF não se mostrou diferente na comparação entre normotensos e hipertensos. Este achado demonstra mais uma vez a nítida associação entre a presença de sobrepeso e maior volume imposto ao coração por esta condição.

Os indivíduos com sobrepeso e principalmente aqueles com HA mostraram algumas alterações relativas à função diastólica, especialmente a relação E/A que se mostrou menor no grupo com sobrepeso e menor ainda no grupo 2B (com sobrepeso e HA). O TRIV também se apresentou alterado, com maiores valores para o grupo com sobrepeso. Estes achados concordam com a literatura de que as alterações da função diastólica, embora demonstrem uma forte associação com al-

terações pressóricas, certamente são potencializadas pela presença de sobrepeso (21) .

Com estes dados, a presença de sobrepeso parece magnificar a relação entre PA e MVE, ou até ter papel independente no surgimento d HVE, explicando a presença de aumento da MVE no subgrupo com sobrepeso e normotenso.

Em conclusão, este estudo demonstra que o fator sobrepeso é de grande importância no determinismo da MVE, associado ou não à HA, e que o controle do peso deve ser medida fundamental na abordagem da HVE e da HA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy, D, Garrison, RJ, Savage, DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J med* 1990; 322:1561-6
2. Koren, MJ, Devereux, RB, Casale, PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and normality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
3. Bauwens, FR, Duprez, DA, De Buyzere, ML, et al. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 925-9.
4. De Gende, AOG. Relationship between systolic arterial pressure and heart mass in the rat. *Jpn Heart J* 1993; 34: 795-801.
5. Gottdiener, JS, Reda, DJ Materson, BJ, et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1280-5.
6. Himeno, E, Nishino, K, Nakashima, Y, et al. Weight reduction regress left ventricular mass regardless of blood pressure level in obese subjects. *Am Heart J* 1996; 131: 313-9.
7. Lauer, MS, Anderson, KM, Levy, D. Separate end joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 130-4.
8. Sasson, Z, Rasooly, Y, Bhesania, T, et al. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993; 88: 1431-6.
9. Hubert, HB, Feinleb, M, MacNamara, Y, et al. Obesity is an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-77.
10. Brandão, AA, Pozzan, R, Albanesi F^o, FM, et al. Role of anthropometric indexes and blood pressure as determinants of left ventricular mass and geometry in adolescents. The Rio de Janeiro Study. *Hypertension* 1995; 26: 1190-4.
11. Kaplan, NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149:1514-20.
12. Rolland-Cachera, MF, Sempé, M, Guillaud-Bataille, M, et al. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nut* 1982; 36:178-84.
13. DuBois, D, Dubois, EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 868-76.
14. Sahn, DJ, De Maria, A, Kisslo, J, et al. Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
15. National Center for Health Statistics. Plan and operation of the National Health and Nutrition Examination Survey 1976-80. Washington, DC. US. Public Health Service. Vital and Health Statistics 1981; 1:81-1317.
16. Drayer, JIM, Weber, MA, De Young, JL. BP as a determinant of cardiac left ventricle muscle mass. *Arch Intern Med* 1983; 143: 90-2.
17. Verdecchia, P, Schillaci, G, Guerrieri, M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.
18. Devereux, RB, Pickering, TG, Harshfield, GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; 68: 470-6.
19. Parati, G, Pomidossi, G, Albini, F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage. *J Hypertens* 1987; 5:93-8.

- 20- Markovick, N, Mattheus, KA, Huston SL, et al. Blood pressure reactivity to stress varies by hypertensive status and sex in nigerians. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1020-7.
- 21- Alpert, MA, Lambert, CR, Panayiotou, H, et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1194-7.
- 22- Messerli, FH, Sundgaard-Riise, K, Reisin, ED, et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 99: 757-61.
- 23- De Simone, G, Devereux, RB, Roman, MJ, et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600-6.
- 24- Devereux, RB, Savage, DD, Sachs, I, et al. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 171-6.

Dispersão do Intervalo QT_c nos Diferentes Padrões Geométricos e Funcionais do Ventrículo Esquerdo na Hipertensão Arterial Sistêmica

QT_c Interval Dispersion in Different Geometric and Functional Patterns of the Left Ventricle in Systemic Arterial Hypertension

*Maurício Bastos de Freitas Rachid
Cristina Maria Sousa Almeida
Rosemaria Dutra Andrade
Simone Scalia Porto
Alfredo Antônio Potsch
Nelson Durval Mattos*

Serviço de Cardiologia - Hospital Central da Polícia Militar do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência :
Maurício B. de F. Rachid
Av. Maracanã, 617 bl. 1 ap. 603
CEP 20511-000, Rio de Janeiro - RJ.

PALAVRAS-CHAVE

Dispersão, Intervalo QTc e Hipertensão Arterial Sistêmica

KEY-WORDS

Dispersion, QTc interval and Systemic Arterial Hypertension

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a dispersão do QTc nos diferentes padrões morfológicos e funcionais da hipertensão arterial sistêmica.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram estudados prospectivamente 162 pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS), oriundos de uma mesma instituição, e que foram submetidos a eletrocardiograma (ECG) computadorizado com registro simultâneo das 12 derivações e a ecocardiograma. Os ECGs foram analisados "off-line" por dois observadores independentes com auxílio do programa APEXPOS®. Os índices de massa ventricular foram estimados pelo ecocardiograma modo M guiado pelo bidimensional, através da equação de regressão de Devereux. Os pacientes foram divididos em 64 normais (G1), 25 com remodelagem concêntrica (G2), 20 com hipertrofia ventricular (HVE) excêntrica, 43 com HVE concêntrica (G4) e 10 com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (G5).

RESULTADOS: Houve correlação significativa da dispersão do QTc com o índice de massa do ventrículo esquerdo ($r = 0,45$ e $p < 0,001$). Após ajuste para a idade, fração de ejeção e número de derivações aferidas, a correlação manteve-se significativa ($r = 0,37$ e $p < 0,001$). Em relação à análise multivariada em "stepwise", somente a dispersão do QTc e a idade foram preditores independentes de HVE ($p < 0,0001$ e $0,05$). As médias das dispersões do QTc foram: $42,60 \pm 18,76$ ms no G1; $41,52 \pm 22,40$ ms no G2; $54,60 \pm 17,24$ ms no G3; $59,11 \pm 26,58$ ms no G4 e $71,20 \pm 24,63$ ms no G5 ($p < 0,01$), com G4 e G5 diferindo significativamente de G1 e G2 pelo teste de Scheffé ($p < 0,05$). Num modelo de MANOVA, diferenças persistiram entre grupos após inclusão da idade e da fração de ejeção.

CONCLUSÃO: A dispersão do QTc difere significativamente entre os diversos padrões geométrico-funcionais do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial sistêmica, sendo preditora independente de hipertrofia ventricular esquerda.

ABSTRACT

PURPOSE: To analyze QTc dispersion in different morphological and geometric patterns of the left ventricle in systemic arterial hypertension.

PATIENTS AND METHODS: Computerized electrocardiograms (ECG) with 12 leads simultaneously recorded and echocardiograms were prospectively performed in 162 hypertensive patients from a single institution. ECG were analyzed off-line by two independent observers using APEXPOS® software and left ventricular mass index estimated by Devereux's regression equation. Patients were divided in 64 normals (G1), 25 with concentric remodeling (G2), 20 with ec-

centric left ventricular hypertrophy (LVH) (G3), 43 with concentric LVH (G4) and 10 with systolic left ventricular dysfunction (G5).

RESULTS: There was a significant correlation between QTc dispersion and left ventricular mass index ($r = 0.45$ and $p < 0.001$). After adjusting for age, ejection fraction and number of leads measured, correlation was still significant ($r = 0.37$ and $p < 0.001$). Mean QTc dispersion were 42.60 ± 18.76 ms in G1; 41.52 ± 22.40 ms in G2; 54.60 ± 17.24 ms in G3; 59.11 ± 26.58 in G4 and 71.20 ± 24.63 ms in G5 ($p < 0,01$), with G4 and G5 significantly greater than G1 and G2 by Scheffé's Test ($p < 0,05$). In a MANOVA model, differences among groups persisted after inclusion of age and ejection fraction.

CONCLUSION: QTc dispersion differs among the several geometric-functional patterns of the left ventricle in systemic arterial hypertension and an independent predictor of left ventricular hypertrophy.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), uma de suas principais complicações, é fator de risco independente de morte cardiovascular (1). No entanto, nem todos os pacientes com HVE vêm a apresentar eventos cardíacos, levando à hipótese de que alguns subgrupos estariam sob maior risco (2).

A dispersão do intervalo QT do eletrocardiograma (ECG), que representa a heterogeneidade dos tempos de recuperação ventricular (3), tem sido apontada como indicadora de risco de arritmias ventriculares malignas em diversas moléstias cardiovasculares, como no infarto agudo do miocárdio (4), na síndrome do QT longo congênito (5,6), na cardiomiopatia hipertrófica (7), entre outras. Apesar de já ter sido observada uma maior dispersão do QT na hipertrofia ventricular esquerda (8) e na insuficiência cardíaca congestiva (9), seu comportamento nos diferentes padrões morfológicos e funcionais da HAS é desconhecido. Esse estudo teve como objetivo avaliar a dispersão do intervalo QT_c do ECG de repouso nos diferentes padrões evolutivos da HAS.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período compreendido entre setembro de 1995 e janeiro de 1997, foram estudados prospectivamente 162 pacientes de ambos os sexos, portadores de HAS, oriundos do setor de cardiologia do Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro. Considerou-se como portador de HAS todo aquele com pressão arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg, em pelo menos três ocasiões nos últimos seis meses que precederam os

exames ou que estivesse em uso regular de medicação anti-hipertensiva por pelo menos dois meses.

Constituíram critérios de exclusão a presença de doença arterial coronária, lesão orovalvar significativa, insuficiência renal crônica (creatinina sérica $\geq 2,5$ mg%), doença sistêmica debilitante, presença de ondas Q patológicas no ECG (10), bloqueios de ramo do 3º grau, síndrome de Wolff-Parkinson-White, disfunção segmentar do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, uso de drogas anti-arrítmicas das classes I e III de Vaughan-Williams, fibrilação atrial e registro ecocardiográfico inadequado para análise. Foram anotados a idade em anos, o sexo, o peso em quilogramas e estimada a área de superfície corporal pela equação de Dubois e Dubois e o índice de massa corporal pela método de Quetelet.

Os ECG foram realizados em decúbito dorsal, após cinco minutos de repouso, por um único técnico, no sistema computadorizado APEX 2000® (TEB, Brasil) de registro simultâneo das doze derivações e armazenados em discos flexíveis de 1,44 MB. Os ECG foram analisados posteriormente (off-line) por dois observadores independentes pelo programa APEXPOS® (TEB, Brasil). Os intervalos QT foram medidos sempre no mesmo batimento para as doze derivações com o auxílio de periférico ("mouse"), a intervalos de 3 milissegundos, em tela com ampliação de 3:1. Considerou-se como intervalo QT o início da onda Q, quando presente, ou R, até o final da onda T. Quando a onda U esteve presente, o final da onda T foi delimitado como o nadir entre as ondas T e U (11). Nos casos onde o término da onda T não foi claramente visualizado, adotou-se o método tangencial (11). Os intervalos QT foram corrigidos para a frequência cardíaca pela fórmula de Bazett (12) e a dispersão do QT_c foi o maior QT_c menos o menor (13). Foi também anotado o número de derivações em que os intervalos QT foram medidos.

Os ecocardiogramas foram realizados com intervalo máximo de duas semanas do ECG em aparelhos Siemens Sonoline CD (Siemens, Alemanha) e Interspec Apogee CX (Interspec, USA), com o paciente em decúbito lateral esquerdo. As medidas foram obtidas conforme recomendações da "American Society of Echocardiography" (14). As massas do ventrículo esquerdo (VE) foram estimadas pela equação modificada por Devereux (15), $MVE (g) = 0,832 \times [(DDFVE+ESIV+EPP)^3 - (DDFVE)^3] + 0,6$, onde $MVE (g)$ = massa do VE em gramas; $DDFVE$ = diâmetro diastólico final do VE; $ESIV$ = espessura do septo interventricular; EPP = espessura da parede posterior do VE.

As massas do VE foram indexadas para a área de superfície corporal, obtendo-se o índice de massa do VE (IMVE). Considerou-se HVE quando o IMVE fosse

maior ou igual a 125 g/m^2 em homens e maior ou igual a 110 g/m^2 em mulheres. A fração de ejeção (FE) do VE expressa em percentual foi estimada através dos cálculos dos volumes ventriculares sistólico e diastólico, conforme equações de Teicholz (16). A disfunção sistólica do VE esteve presente quando a FE foi menor que 50%. Os pacientes foram posteriormente subdivididos em 5 grupos, com modificação da classificação proposta por Ganau et al (17): normal, remodelagem concêntrica (espessura relativa da parede ventricular $\geq 0,45$ e IMVE normal), hipertrofia excêntrica (espessura relativa da parede $< 0,45$ e HVE), hipertrofia concêntrica (espessura relativa da parede ventricular $\geq 0,45$ e HVE) e disfunção sistólica do VE.

As variabilidades intra e interobservador foram avaliadas nos 30 primeiros casos, através do coeficiente de variação (diferença entre os desvios-padrão de cada observador dividida pela média das observações multiplicada por 100). Optou-se por adotar as medidas daquele com menor variabilidade intraobservador. As variáveis contínuas foram expressas como média ± 1 desvio-padrão e as categóricas como valor absoluto seguido do percentual. As comparações entre duas médias foram feitas pelo teste t de Student e entre as 5 médias pela análise de variância (ANOVA-one-way), seguida do teste "post-hoc" de Scheffé e pelo modelo de análise de variância multivariada (MANOVA). As comparações entre as variáveis categóricas foram realizadas através dos teste do qui-quadrado e de probabilidades exatas de Fisher, quando apropriados. As correlações foram obtidas pelo coeficiente de correlação de Pearson, sem e com ajuste (correlação parcial). A análise multivariada em "stepwise" empregada foi a regressão linear múltipla. Os cálculos matemáticos e estatísticos foram realizados através dos aplicativos Microstat® e SPSS for Windows®. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 162 pacientes estudados, 119 (73,5%) eram do sexo masculino e 43 (26,5%) do feminino. A média das idades foi de $51,28 \pm 9,63$ anos (24-85) e 73 (45%) apresentavam HVE. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo esteve presente em 10 (6%) pacientes.

Para a dispersão do intervalo QT_c , as variabilidades intraobservador foram de 9,8 e 11,2% e a variabilidade interobservador de 6,5%. Houve correlação significativa entre o IMVE e a dispersão do QT_c ($r = 0,454$, $p < 0,001$), a fração de ejeção ($r = -0,259$, $p = 0,001$) e a idade ($r = 0,239$, $p = 0,002$) (tabela 1). Após ajuste para a fração de ejeção, idade e número de derivações aferidas, a correlação entre o IMVE e a dispersão do QT_c manteve-se significativa (r ajustado = $0,375$, $p < 0,001$).

	Valores de r	Valores de p
Dispersão do QTc	0,454	< 0,001
Fração de Ejeção	-0,259	0,001
Idade	0,239	0,002
Nº de deriv. aferidas	0,113	0,152

Tabela 1. Correlação Entre o Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo e Dispersão do QTc, Fração de Ejeção, Idade e Número de Derivações Aferidas

As médias das disp. QTc nos 89 pacientes sem HVE e nos 73 com HVE foram, respectivamente, $42,30 \pm 21,34$ ms e $59,53 \pm 23,82$ ms ($p < 0,001$). As médias das frações de ejeção nos pacientes sem e com HVE foram, respectivamente, $68,84 \pm 6,94$ % e $64,49 \pm 13,22$ ($p = 0,013$) e das idades de $49,28 \pm 8,59$ anos e $53,71 \pm 10,30$ anos ($p = 0,003$). Houve 70 homens e 19 mulheres sem HVE e 49 homens e 24 mulheres com HVE ($p = 0,11$) (tabela 2).

	Sem HVE (n = 89)	Com HVE (n = 73)	Valores de p
Disp. QTc (ms)	$42,30 \pm 21,34$	$59,53 \pm 23,82$	< 0,001
FE (%)	$68,84 \pm 6,94$	$64,49 \pm 13,22$	0,013
Idade (anos)	$49,28 \pm 8,59$	$53,71 \pm 10,30$	0,003
Sexo (M / F)	70 / 19	49 / 24	0,11

Tabela 2. Dispersão do QTc, Fração de Ejeção, idade e Distribuição dos Sexos nos Pacientes Sem e Com Hipertrofia Ventricular Esquerda. Disp. QTc = dispersão do QTc; F = feminino; FE = fração de ejeção; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; M = masculino e ms = milissegundos.

À análise multivariada em "stepwise", num modelo de regressão linear múltipla, que incluiu a disp. do QTc, a idade, a fração de ejeção e o número de derivações aferidas, somente a disp. do QTc ($p = 0,0004$) e a idade ($p = 0,044$) foram preditores independentes de HVE (tabela 3).

	Coefficiente Beta	Valores de t	Valores de p
Disp. do QTc	0,282	3,624	0,0004
Idade	0,147	1,956	0,044
Fração de Ejeção	-0,131	-1,720	0,087
Nº de Deriv. Aferidas	0,086	1,162	0,247

Tabela 3. Análise Multivariada - Regressão Linear Múltipla em "stepwise". Preditores de Hipertrofia Ventricular Esquerda. Disp. do QTc = dispersão do intervalo QTc e Nº de Deriv. Aferidas = número de derivações aferidas.

Os 162 pacientes foram, posteriormente, divididos em 5 grupos: grupo 1 (G1), normal, com 64 pacientes; grupo 2 (G2), remodelagem concêntrica, 25 pacientes; grupo 3 (G3), com 20 pacientes; grupo 4 (G4), 43 pacientes e grupo 5 (G5), 10 pacientes.

As médias das disp. do QTc foram $42,60 \pm 18,76$ ms no G1; $41,52 \pm 22,40$ ms no G2; $54,60 \pm 17,24$ ms no G3; $59,11 \pm 26,58$ ms no G4 e $71,20 \pm 24,63$ ms no G5 ($p < 0,01$), com G4 e G5 diferindo significativamente de G1 e G2 pelo teste de Scheffé ($p < 0,05$) (tabela 4). As médias de idade, fração de ejeção, IMVE, número de derivações aferidas e índice de massa corporal e as proporções das distribuições dos sexos nos 5 grupos estão relacionadas na tabela 4.

	Grupo 1 (n = 64)	Grupo 2 (n = 25)	Grupo 3 (n = 20)	Grupo 4 (n = 43)	Grupo 5 (n = 10)	p < 0,05
Disp. QTc (ms)	$42,60 \pm 18,76$	$41,52 \pm 22,40$	$54,60 \pm 17,24$	$59,11 \pm 26,58$	$71,20 \pm 24,63$	G4,G5>G1,G2
FE (%)	$69,17 \pm 7,11$	$68,00 \pm 6,54$	$67,00 \pm 10,03$	$68,81 \pm 8,05$	$40,90 \pm 12,72$	G1,G2,G3,G4>G5
Idade (anos)	$48,58 \pm 8,93$	$51,08 \pm 7,49$	$52,80 \pm 10,01$	$54,48 \pm 10,85$	$52,20 \pm 8,99$	G4 > G1
IMVE (g/m ²)	$93,48 \pm 17,61$	$98,72 \pm 17,21$	$145,44 \pm 33,59$	$149,97 \pm 36,42$	$150,50 \pm 41,48$	G3,G4,G5 > G1,G2
N Deriv. Aferidas	$11,41 \pm 0,66$	$11,52 \pm 0,59$	$11,40 \pm 0,50$	$11,65 \pm 0,61$	$11,50 \pm 0,71$	NS
IMC (kg/m ²)	$28,55 \pm 3,59$	$29,13 \pm 4,35$	$28,49 \pm 4,12$	$28,62 \pm 4,31$	$30,69 \pm 5,59$	NS
Sexo (M/F)	48 / 16	22 / 3	11 / 9	28 / 15	10 / 0	G2xG3;G3xG5;G4xG5

Tabela 4. Características dos 5 grupos Conforme Padrão Geométrico-Funcional do Ventrículo Esquerdo na Hipertensão Arterial Sistêmica. Grupo 1 (G1) = normais; Grupo 2 (G2) = remodelagem concêntrica; Grupo 3 (G3) = hipertrofia excêntrica; Grupo 4 (G4) = hipertrofia concêntrica; Grupo 5 (G5) = disfunção sistólica. Disp. QTc = dispersão do QTc; FE = fração de ejeção; F = feminino; IMC = índice de massa corporal; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; M = masculino; Nº deriv. Aferidas = número de derivações aferidas; NS = diferenças entre grupos não significativas e x = versus.

Como a disp. do QTc correlacionou-se com a idade e a fração de ejeção, foi elaborado um modelo de análise de variância multivariada (MANOVA), incluindo essas 3 variáveis como dependentes, tendo o sexo como covariável, observando-se diferença significativa pelo teste multivariado de Hotellings ($p < 0,001$). As diferenças entre os grupos quanto à disp. do QTc mantiveram-se significativas, após ajuste para a idade e fração de ejeção, pelo teste de Roy-Bargmann ("step-down F test"), com $p = 0,004$.

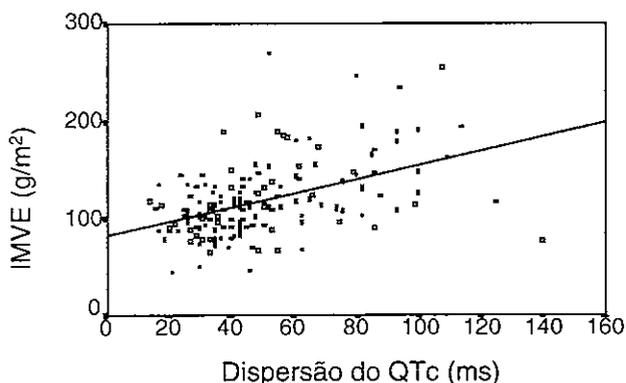
DISCUSSÃO

O aumento da dispersão do intervalo QTc do ECG de repouso tem merecido destaque pela sua associação com risco de arritmias graves em diversas condições clínicas (3-9,11). No entanto, diferentes técnicas de mensuração empregadas e a falta de padronização dos critérios para se identificar o final da onda T têm levado à grande variabilidade intra e interobservador, em alguns trabalhos chegando a 40%, limitando o valor do método (18-20). Nesse

estudo, observamos baixos coeficientes de variação quando comparados aos de outros autores (19,20), fazendo-nos acreditar que isso se deveu à utilização do computador com ampliação dos traçados, permitindo uma melhor identificação do início e do término dos intervalos QT.

Correlação significativa foi observada por Ichkhan et al (8) entre a dispersão do QTc e a massa do VE, com valor de r igual a 0,62. Nesse estudo, também registramos correlação significativa entre a dispersão do QTc e a massa do VE ($r = 0,454$), com valor discretamente inferior ao relatado por Ichkhan et al (8), provavelmente por este não estar indexado à massa do VE. Em nosso estudo, relacionamos a massa do VE à área da superfície corporal, que, apesar de algumas limitações (21), nos pareceu mais apropriado do que utilizar o valor da massa do VE isoladamente. Após ajuste para algumas variáveis que também apresentavam correlação com o índice de massa do VE, obtivemos um valor menor de r (0,37), mas ainda significativo.

Correlação Entre a Dispersão do Intervalo



QT_c e o Índice de Massa do VE

Figura 1.
Correlação Entre a Dispersão do QTc e o Índice de Massa do VE.
IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo.

Idade e dispersão do QTc foram preditores independentes de HVE no nosso estudo. Assim, uma maior dispersão do QTc esteve associada à presença de HVE, independente de outros fatores, como idade, função ventricular e número de derivações aferidas. A associação entre idade e HVE já é bem conhecida, sendo a primeira incluída em alguns modelos matemáticos de previsão de HVE a partir do ECG (22,23).

Sendo a dispersão do QTc uma expressão eletrocardiográfica da heterogeneidade da despolarização e da repolarização do músculo cardíaco, é lícito supor que a

hipertrofia da fibra cardíaca, juntamente com a fibrose intersticial que a acompanha, promova um aumento de tal heterogeneidade, principalmente da repolarização (8). Esse aumento parece estar mais relacionado ao aumento da massa ventricular do que à disfunção ventricular que em alguns casos a acompanha.

Nos portadores de HAS, aqueles com disfunção sistólica do VE e os com HVE têm reconhecidamente pior prognóstico quando confrontados aos hipertensos com massa e função sistólica do VE normais (2,24). Segundo Verdecchia et al (25), mesmo naqueles onde a massa e a função são ainda normais, mas com aumento da relação espessura da parede posterior do VE/ raio da cavidade do VE (remodelagem concêntrica), observa-se evolução adversa quando comparados aos hipertensos com geometria e função do VE normais. Tal fato não tem sido confirmado por outros autores (2). No presente estudo, os normais e os com remodelagem concêntrica não diferiram entre si quanto à dispersão do QTc e à fração de ejeção. Mesmo naqueles com HVE excêntrica, a dispersão do QTc, embora algo maior, não diferiu significativamente dos sem HVE. Após ajuste para algumas variáveis que diferiram entre os cinco grupos, os portadores de disfunção sistólica do VE e os com HVE concêntrica diferiram significativamente dos sem HVE (normais e com remodelagem concêntrica). A maior dispersão do QTc nesses pacientes, refletindo maior substrato arritmogênico, pode explicar, pelo menos em parte, o pior prognóstico identificado em vários estudos (2,24). Se os portadores de HVE sem incremento na dispersão do QTc têm prognóstico melhor, ainda não está estabelecido, mas parece haver evidência de que o uso de enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina empregado tanto na disfunção ventricular esquerda quanto na HAS não complicada, possa reduzir a dispersão do QTc (26). Já que tal classe de droga melhora a função ventricular, reduz a HVE e diminui a mortalidade cardíaca (26-28), seu uso poderia ser recomendado em hipertensos com dispersão do QTc aumentada.

Esse estudo apresentou algumas limitações que merecem comentários. Apesar da casuística ser originária de instituição terciária, e como tal, sujeita a viés de encaminhamento, as prevalências de HVE e disfunção sistólica do VE, ainda que certamente maiores do que se o trabalho fosse realizado a partir de uma comunidade, foram comparáveis aos de outros autores (24,29). Quando dividimos os pacientes em cinco grupos, os com disfunção sistólica constituíram número reduzido, diminuindo a potência do estudo, o que não invalida os resultados. Estudos adicionais, com casuísticas maiores, são necessários para determinar o valor da dispersão do QTc como

critério eletrocardiográfico para detecção de HVE, principalmente associado a outros parâmetros do ECG e também para avaliar sua utilidade como fator prognóstico nos portadores de HAS.

Frente aos resultados obtidos, podemos concluir que a dispersão do QTc difere significativamente entre os diversos padrões geométricos e funcionais do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial sistêmica, sendo preditora independente de hipertrofia ventricular esquerda.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Jamil Rachid, pelas sugestões apresentadas e ao Centro de Estudos do Hospital Central da PMERJ, pela colaboração prestada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP et al. *The heart in hypertension*. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
2. Krumholz HM, Larson M, Levy D. *Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study*. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:879-84.
3. Tielman RG, Crijns HJGM, Wiesfeld ACP, Posma J, Hamer HPM et al. *Increased dispersion of refractoriness in the absence of QT prolongation in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias*. *Br Heart J* 1995; 73: 37-40.
4. Hingham PD, Funniss SS, Campbell RWF. *QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction*. *Br Heart J* 1995; 73:32-6.
5. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. *QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals*. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4.
6. Linker NJ, Colonna P, Kekwick CCA, Till J, Camm AJ et al. *Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes*. *Am J Cardiol* 1992; 69: 634-8.
7. Miorelli M, Buja G, Melacini P, Fasoli G, Nava A. *QT-interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest*. *Int J Cardiol* 1994; 45:121-7.
8. Chkan K, Molnan J, Somberg J. *Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension*. *Am J Cardiol* 1997; 79: 508-11.
9. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C et al. *QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities*. *Br Heart J* 1994; 71: 268-73.
10. Rose GA, Blackburn H. *Cardiovascular survey methods*. Monograph series nº 56, Geneva: World Health Organization, 1968.
11. Perkiöaki JS, Koistinen MJ, Yei-Mayry S, Huikuri HV. *Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 174-9.
12. Moss A. *Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review*. *Am J Cardiol* 1993; 72 (suppl.): 23B-5B.
13. Struthers AD. *Two new culprits in cardiovascular disease: QT dispersion and aldosterone*. *J Hum Hypertension* 1995; 9:659-61.
14. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J et al. *Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiographic measurements*. *Circulation* 1978; 58:1072-83.
15. Devereux RB, Alfonso DR, Lutas EM et al. *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings*. *Am J Cardiol* 1986; 450-8.
16. Eicholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. *Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy*. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-12.
17. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension*. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1 550-8.
18. Malik M, Camm AJ. *Mystery of QTc interval dispersion*. *Am J Cardiol* 1997; 79: 785- 7.
19. Kautzner J, Gang Y, Camm AJ, malik M. *Short-and-long-term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurements in healthy subjects*. *PACE* 1994; 17: 928-37.
20. Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. *Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion*. *Eur Heart J* 1996; 17 1035-9.

21. Abergel E, Mihal T, Menard J., Chatellier G. Influence of obesity on the diagnostic value of electrocardiographic criteria for detecting left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 739-44.
22. Norman JE, Levy D, Campbell G, Bailey JS. Improved detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy using new electrocardiographic algorithm. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1680-6.
23. Norman JE, Levy D. Improved electrocardiographic detection of echocardiographic hypertrophy: results of a correlated data base approach. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1022-9.
24. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
25. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Batistelli M et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871-8.
26. Barr C, Naas AA, Fenwick M, Struthers AD. Enalapril reduces QTc dispersion in mild congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 328-33.
27. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 326: 1429-35.
28. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
29. Devereux RB. Cardiac involvement in essential hypertension: prevalence, pathophysiology and prognostic implications. *Med Clin N Am* 1987; 71: 813-26

Taquicardia Sinusal Inapropriada: Análise Espectral dos Ciclos R-R normais

Ivan G Maia
Fernando Cruz Filho
Marcio L A Fagundes
Roberto Sá
Sílvia Boghossian
Jose Carlos Ribeiro
Paulo A G Alves

Hospital Pró-Cardíaco/Pró-Ritmo/Ritmolab
Rio de Janeiro

PALAVRAS-CHAVE

Taquicardia Sinusal Inapropriada; Variabilidade da Freqüência Cardíaca; Análise Espectral.

KEY-WORDS

Inappropriate Sinus Tachycardia; Heart Rate Variability; Spectral Analysis

RESUMO:

Objetivos: avaliar o perfil autonômico da taquicardia sinusal inapropriada (TSI) por análise espectral da variabilidade da freqüência cardíaca (VFC).

Pacientes e Métodos: foram estudados 05 pacientes (pts), três masculinos, idade média global de 25 ± 8 anos. Todos foram submetidos a Holter-24 hs, determinando-se, nos registros, os ciclos cardíacos médios (CCM - ms) e os seguintes componentes espectrais da VFC por método autoregressivo: energia total do espectro (ETE - ms²), componente de baixa freqüência (CBF - ms² - 0,04-0,15 Hz), de alta freqüência (CAF - ms² - 0,15-0,40 Hz) e relações entre CBF/CAF. Definiram-se os valores médios de todas as variáveis analisadas para as 24-hs, para a vigília (V-10-18 hs) e sono (S-24-08 hs). A dinâmica vigília/sono foi avaliada através de unidades normalizadas (un), representando o valor relativo do CBF e CAF em proporção a ETE menos o componen-

te de muito baixa freqüência. Os resultados foram comparados com os mesmos de um grupo controle (C) de 10 pts normais, idade e sexo semelhantes e expressos pela média e 01 DP.

Resultados: CCM24hs - C: $785,2 \pm 76,7$ ms; P: $536,3 \pm 55,9$ ms ($p=0,000$). CCMV - C: $687,1 \pm 71,6$; P: $484,1 \pm 68,3$ ms ($p=0,001$). CCMS - C: $914,1 \pm 128,8$; P: $597,8 \pm 50,5$ ms ($p=0,000$). ETE24hs - C: $6491,2 \pm 3213,7$; P: $1661,8 \pm 1050,5$ ms² ($p=0,011$). ETEV - C: $4285,4 \pm 1226,4$; P: $1173,8 \pm 726,5$ ms² ($p=0,000$). ETES - C: $9412,8 \pm 5564,8$; P: $2502,6 \pm 1704,6$ ms² ($p=0,026$). CBF24hs - C: $1818,6 \pm 671,5$; P: $520,2 \pm 358,0$ ms² ($p=0,004$). CBFV - C: $1606,6 \pm 778,2$; $81,9$ un; P: $567,8 \pm 422,9$ ms²; $92,1$ un; ($p=0,026$). CBFS - C: $2186,3 \pm 1088,0$; $60,5$ un; P: $579,4 \pm 462,8$ ms²; $33,2$ un ($p=0,014$). CAF24hs - C: $680,9 \pm 224,8$; P: $95,7 \pm 69,5$ ms² ($p=0,000$). CAFV - C: $353,8 \pm 180,2$; $18,0$ un; P: $48,1 \pm 31,7$ ms²; $7,8$ un; ($p=0,005$). CAFS - C: $1422,7 \pm 739,8$; $39,4$ un; P: $178,6 \pm 135,7$ ms²; $23,5$ un; ($p=0,005$). CBF/CAF24hs - C: $2,6$; P: $5,4$. CBF/CAFV (un) - C: $4,5$; P: $11,8$. CBF/CAFS (un) - C: $1,5$; P: $1,4$.

Conclusões: os resultados observados indicam que a TSI cursa com depressão dos componentes espectrais da VFC conseqüentes a um aumento relativo da atividade simpática e baixa reatividade vagal. Os achados poderão ser responsáveis pela perpetuação do estado arritmico observado, indicando haver nesta condição quadro disautonômico bem definível.

SUMMARY

INAPPROPRIATE SINUS TACHYCARDIA: Spectral Analysis of normal R-R cycles

Purpose: To evaluate by spectral analysis of heart rate variability (HRV), the autonomic profile of the inappropriate sinus tachycardia.

Patients and Methods: The study population comprised 05 patients (P), 3 males with mean age of 25 ± 8 years. All patients underwent a 24 hs Holter recording with the follow measurements: mean cardiac cycles (MCC - ms), total power (TP - ms^2), low frequency (LF - ms^2) and high frequency (HF - ms^2) spectral components and LF/HF ratio. The mean values for all variables were defined for the 24 hs, daytime (DT - 10 am to 6 pm), nighttime (NT - midnight to 8 am). DT/NT was evaluated by normalized units (nu - relative value of LF or HF components in proportion to TP minus the very low frequency component). The results were compared to those of a control group of 10 normal patients, age and gender matched and expressed by mean and 1 SD.

Results: 24-hs MCC - C: 785.2 ± 76.7 ms; P: 536.3 ± 55.9 ms ($p = 0.000$). DT MCC - C: 687.1 ± 71.6 ms; P: 484.1 ± 68.3 ms ($p = 0.001$). NT MCC - C: 914.1 ± 128.8 ms; P: 597.8 ± 50.5 ms ($p = 0.000$). 24-hs PT - C: 6491.2 ± 3213.7 ms^2 ; P: 1661.2 ± 1050.5 ms^2 ($p = 0.011$). DT PT - C: 4285.4 ± 1226.4 ms^2 ; P: 1173.8 ± 726.5 ms^2 ($p = 0.000$). NT PT - C: 9412.8 ± 5564.8 ms^2 ; P: 2502.6 ± 1704.6 ms^2 ($p = 0.026$). 24-hs LF - C: 1818.6 ± 671.5 ms^2 ; P: 520.2 ± 358.0 ms^2 ($p = 0.004$). DT LF - C: 1606.6 ± 778.2 ms^2 ; 81,9 nu; P: 567.8 ± 422.9 ms^2 ; 92,1nu ($p = 0.026$). NT LF - C: 2186.3 ± 1088.0 ms^2 ; 60,5 nu; P: 579.4 ± 462.8 ms^2 ; 33,2 nu ($P = 0.014$). 24-hs HF - C: 680.9 ± 224.8 ms^2 ; P: 95.7 ± 69.5 ms^2 ($p = 0.000$). DT HF - C: 353.8 ± 180.2 ms^2 ; 18,0 nu; P: 48.1 ± 31.7 ms^2 ; 7,8 nu ($p = 0.005$). NT HF - C: 1422.7 ± 739.8 ms^2 ; 39,4 nu P: 178.6 ± 135.7 ms^2 ; 23,5 nu ($p = 0.005$). 24-hs LF/HF - C: 2,6; P: 5,4. DT LF/HF (nu) - C: 4,5; P: 11,8. NT LF/HF (nu) - C: 1,5; P: 1,4.

Conclusions: Patients with inappropriate sinus tachycardia show depression of all spectral components of heart rate variability with relative enhanced sympathetic activity and low vagal reactivity. These findings may be responsible for the perpetuation of the arrhythmia and indicate a well defined disautonomic state.

A taquicardia sinusal inapropriada é um tipo raro de arritmia com padrões diagnósticos ainda em evolução. Tem sido definida(1) como uma arritmia não paroxística, crônica, exigindo duração superior a três meses para o seu diagnóstico, mostrando no ECG convencional um ritmo taquicárdico sustentado, com frequência superior a 100 por minuto durante vigília e ondas P semelhantes as de origem

sinusal. Apresenta resposta exarcebada às manobras que aumentam a atividade simpática cardíaca, ocorrendo em pacientes não cardiopatas. Não existe uma causa sistêmica aparente para o transtorno do ritmo persistente. Seu mecanismo eletrofisiológico é desconhecido, podendo estar relacionado a um aumento do automatismo sinusal ou de um foco ectópico com localização próxima a esta estrutura.

Por ser uma condição pouco freqüente, existem escassos trabalhos em literatura avaliando suas ca-

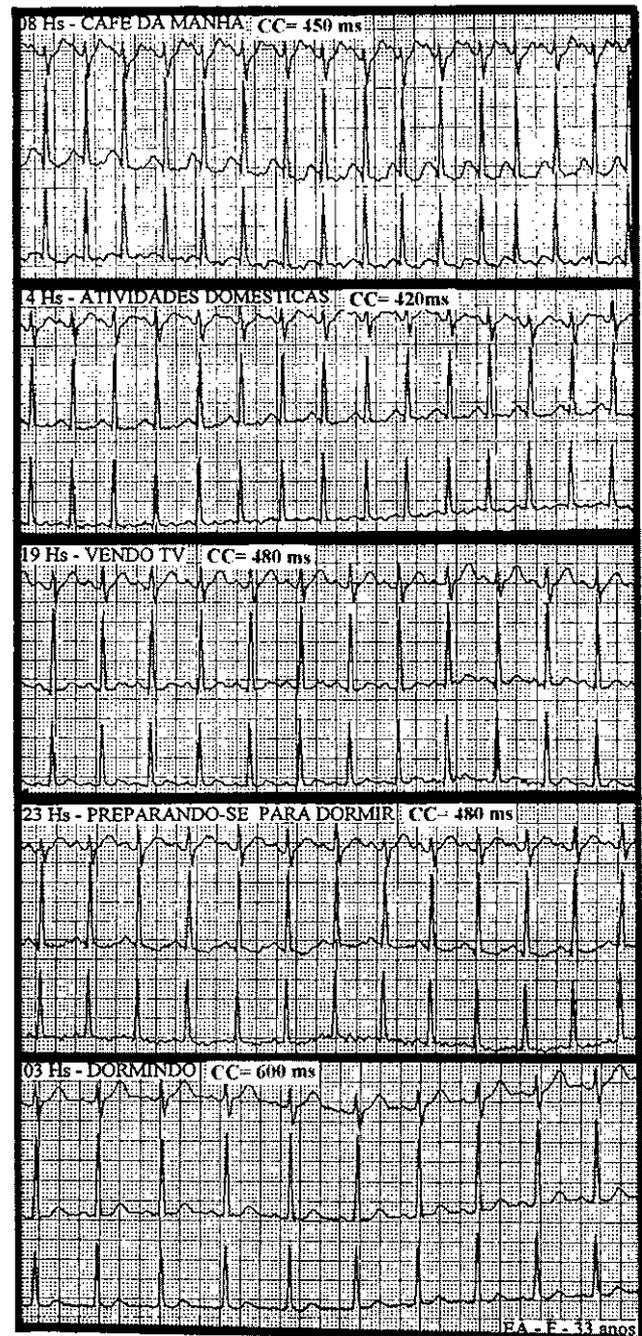


Figura 1 - (Caso 1) Amostras de uma gravação de Holter 24hs. Nota-se a presença de taquicardia sinusal durante todo o período dos registros, inclusive durante o sono (03hs)

racterísticas clínicas, seus mecanismos produtores, bem como as condutas terapêuticas mais adequadas para controle do ritmo.

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar, através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, determinada em gravações de Holter-24 hs, o perfil autonômico da taquicardia sinusal inapropriada e as possíveis implicações do mesmo sobre os mecanismos desencadeadores desta peculiar arritmia.

CASUÍSTICA:

Foi estudado um grupo de cinco pacientes com critérios clínicos diagnósticos de taquicardia sinusal inapropriada, estabelecidos através da presença persistente de taquicardia sinusal em gravações de Holter ou durante seguimento clínico ambulatorial e a ausência de uma causa clínica detectável para o transtorno do ritmo. Todos apresentavam exame clínico, ecocardiograma e função tireoidiana normais. Três pacientes eram do sexo masculino com idade média do grupo de 25 ± 8 anos. A Tabela 1 nos mostra as características individualizadas dos pacientes e a Figura 1 um exemplo do comportamento da frequência cardíaca durante gravação de Holter-24 hs.

CASO	SEXO	IDADE
01	F	33a
02	M	21a
03	M	14a
04	M	23a
05	F	34a

F: feminino M: masculino a: anos

Tabela 1: Identificação dos pacientes

MÉTODOS:

Todos os pacientes foram submetidos a uma gravação de Holter-24 hs com determinação dos componentes espectrais da variabilidade da frequência cardíaca. Os registros foram obtidos em gravadores convencionais e analisados em um programa desenvolvido pela DMI (Diagnostic Medical Instruments) inserido em um micro 586. Determinaram-se os ciclos cardíacos médios das 24 horas e de segmentos dos registros e para análise espectral utilizou-se um modelo que calcula a energia espectral a partir do conteúdo dos intervalos R-R registrados (tacograma) aplicando-se um filtro DC. Os dados foram processados a partir de um algoritmo de qualificação que seleciona os melhores segmentos com duração de cinco minutos para análise, com correção máxima de 20%. Foi aplicada uma janela tipo Blackman-Harris e o modelo autoregressivo ordem automática para separar as diferentes respostas de frequência do espectro. As bandas de resposta definidas pelo modelo

incluem: componente de muito baixa frequência (ms2), englobando as respostas entre 0,005 e 0,04 Hz; componente de baixa frequência (ms2), englobando as respostas de frequência entre 0,04 e 0,15 Hz; componente de alta frequência (ms2), incluindo as respostas de frequência entre 0,15 e 0,40 Hz; energia total do espectro (ms2) e relações entre os componentes de baixa e alta frequências (CBF/CAF). A Figura 2 nos mostra um exemplo do padrão de curva analisado.

Definiram-se os valores médios de todas as variáveis analisadas para as 24 horas dos registros, para a vigília (10 - 18 horas) e para o sono (24 - 08 horas). A dinâmica vigília/sono dos componentes de baixa e alta frequência foi avaliada através de unidades normalizadas (un), representadas pelos valores relativos dos componentes citados, em proporção à energia total do espectro menos o CMBF. Os resultados foram comparados aos mesmos observados em um grupo controle de 10 pacientes normais, com idade e sexo semelhantes. Os dados computados foram expressos pela média e um desvio-padrão. Para comparação estatística dos mesmos, aplicou-se um teste de variância, considerando-se como significativo um valor de $p < 0,05$.

Definição de termos: (2)

- Energia total do espectro: define a variância da energia total do espectro no período de registro.
- Componente de muito baixa frequência: significado ainda controvertido, não sendo, portanto, analisado.
- Componente de baixa frequência: expressa uma avaliação quantitativa da modulação simpática sob ação parassimpática. Quando definido por unidades normalizadas, poderá representar a atividade simpática isolada.
- Componente de alta frequência: expressa uma avaliação quantitativa da modulação vagal.
- Relações entre CBF/CAF: representa um espelho da modulação simpático/vagal.

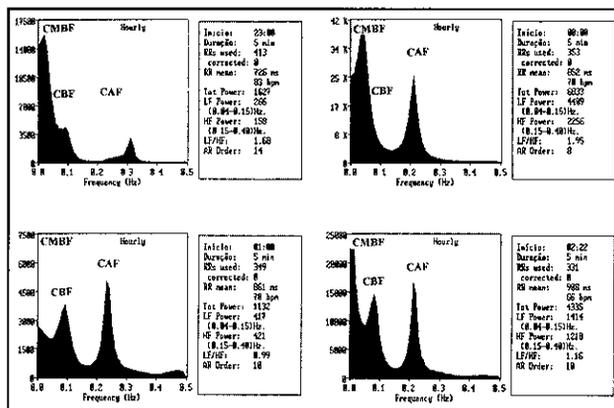


Figura 2: Curvas espectrais horárias de paciente do grupo controle. Nota-se importantes flutuações dos três componentes que compõem o espectro, expressando a dinâmica autonômica cardíaca contínua. Chave: CMBF: componente de muito baixa frequência. CBF: componente de baixa frequência. CAF: componente de alta frequência.

RESULTADOS:

Ciclo cardíaco médio para as 24 horas - controle: $785,2 \pm 76,7$ ms; pacientes: $536,3 \pm 55,9$ ms ($p = 0,000$). Ciclo cardíaco médio durante vigília - controle: $687,1 \pm 71,6$ ms; pacientes: $484,1 \pm 68,3$ ms ($p = 0,001$). Ciclo cardíaco médio durante sono - controle: $914,1 \pm 128,8$ ms; pacientes: $597,8 \pm 50,5$ ms ($p = 0,000$). A Tabela 2 resume esses resultados e a Figura 3 representa em gráfico as flutuações horárias dos ciclos cardíacos. Energia total média do espectro para as 24 horas - controle: $6491,2 \pm 3213,7$ ms²; pacientes: $1661,8 \pm 1050,2$ ms² ($p = 0,011$). Energia total média do espectro para a vigília - controle: $4285,4 \pm 1226,4$ ms²; pacientes: $1173,8 \pm 726,5$ ms² ($p = 0,000$). Energia total média do espectro para o sono - controle: $9412,8 \pm 5564,8$ ms²; pacientes: $2502,6 \pm 1704,6$ ms² ($p = 0,026$).

	CCMd24hs	CCMdVigília	CCMdSono
Controle	$785,2 \pm 76,6$	$687,1 \pm 71,6$	$914,1 \pm 128,8$
Pacientes	$536,3 \pm 55,9$	$484,1 \pm 68,3$	$597,8 \pm 50,5$
p=	0,000	0,001	0,000

Tabela 2: Ciclos Cardíacos Médios (ms) nas três condições avaliadas.

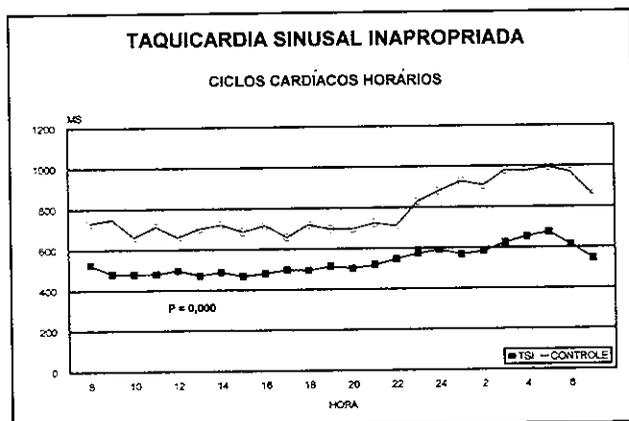


Figura 3: Ciclos Cardíacos Médios Horários do Grupo Controle e Pacientes

	ETE24	ETEV	ETES	CBF24	CBFV	CBFS	CAF24	CAFV	CAFS
C.	$6491,2 \pm 3213,7$	$4285,4 \pm 1226,4$	$9412,8 \pm 5564,8$	$1818,6 \pm 671,5$	$1606,6 \pm 778,2$	$2186,3 \pm 1088,0$	$680,9 \pm 224,8$	$353,8 \pm 180,2$	$1422,7 \pm 739,8$
P.	$1661,8 \pm 1050,2$	$1173,8 \pm 726,5$	$2502,6 \pm 1704,6$	$520,2 \pm 358,0$	$567,8 \pm 422,9$	$579,4 \pm 462,8$	$95,7 \pm 69,5$	$48,1 \pm 31,7$	$178,6 \pm 135,7$
p=	0,011	0,000	0,026	0,004	0,026	0,014	0,000	0,005	0,005

Tabela 3: Valores médios dos componentes espectrais analisados (ms²).

Chave: C: controle; P: pacientes; ETE: energia total do espectro; 24: para as 24hs; V: vigília; S: sono; CBF: componente de baixa frequência; CAF: componente de alta frequência; un: unidades normalizadas.

Componente de baixa frequência médio para as 24 horas - controle: $1818,6 \pm 671,5$ ms²; pacientes: $520,2 \pm 358,0$ ms² ($p = 0,004$). Componente de baixa frequência médio para a vigília - controle: $1606,6 \pm 778,2$ ms²; 81,9 un; pacientes: $567,8 \pm 422,9$ ms²; 92,1 un ($p = 0,026$). Componente de baixa frequência médio para o sono - controle: $2186,3 \pm 1088,0$ ms²; 60,5 un; pacientes: $579,4 \pm 462,8$ ms²; 33,2 un ($p = 0,014$). Componente de alta frequência médio para as 24 horas - controle: $680,9 \pm 224,8$ ms²; pacientes: $95,7 \pm 69,5$ ms² ($p = 0,000$). Componente de alta frequência médio para

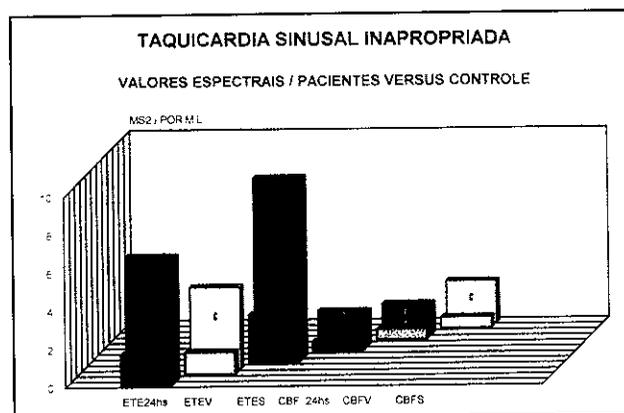


Figura 4: Confronto entre pacientes e controle. Todos os dados foram significantes.

Chave: ETE: energia total do espectro; CBF: componente de baixa frequência; V: vigília; S: sono.

	CBF/CAF24hs	CBF/CAFV (un)	CBF/CAFS (un)
CONTROLE	2,6	4,5	1,5
PACIENTES	5,4	11,8	1,4

Tabela 4: Média das relações entre componente de baixa e alta frequência nas situações analisadas.

Chave: CBF: componente espectral de baixa frequência; CAF: componente espectral de alta frequência; V: vigília; S: sono; un: unidades normalizadas.

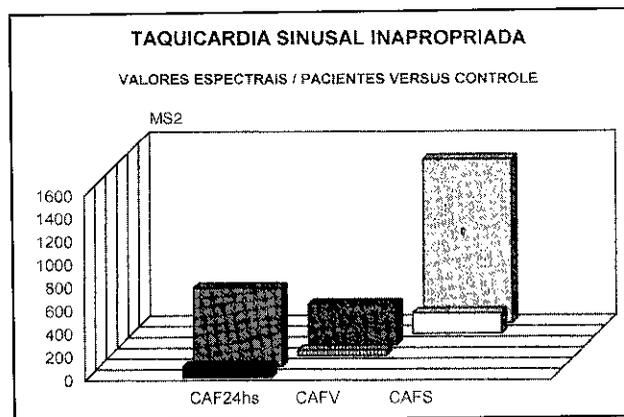


Figura 5: Confronto entre pacientes e controle. Os dados foram significantes.

Chave: CAF: componente espectral de alta frequência; V: vigília; S: sono.

a vigília - controle: $353,8 \pm 180,2$ ms²; 18,0 un; pacientes: $48,1 \pm 31,7$ ms²; 7,8 un ($p = 0,005$). Componente de alta frequência médio para o sono - controle: $1422,7 \pm 739,8$ ms²; 39,4 un; pacientes: $178,6 \pm 135,7$ ms²; 23,5 un ($p = 0,005$). Relação entre CBF/CAF médio para as 24 horas - controle: 2,6; pacientes: 5,4. Relação CBF/CAF médio para a vigília (un) - Controle: 4,5; pacientes: 11,8. Relação CBF/CAF médio para o sono (un) - Controle: 1,5; pacientes: 1,4. As Tabelas 3 e 4 sumarizam os resultados e as Figuras 4 e 5 representam os mesmos em gráficos.

DISCUSSÃO:

Em função do grande desenvolvimento tecnológico, com aperfeiçoamento e aplicação de programas específicos, pode-se hoje determinar através, dos registros eletrocardiográficos, as flutuações seqüenciais dos ciclos cardíacos normais. Estas expressam de forma indireta as influências modulatórias do sistema nervoso autônomo cardíaco sobre o nódulo sinusal, em especial os efeitos respiratórios vagais sobre o mesmo. (2-5) A perda desta variabilidade dos ciclos cardíacos, indicando depressão do componente parassimpático cardíaco, tem valor prognóstico, em especial nos pacientes pós-infarto do miocárdio. (6-8) A aplicação de modelos matemáticos tipo transformada rápida de Fourier ou modelo autoregressivo expandiu o método, permitindo a elaboração de curvas espectrais com seus componentes diferenciados em função de suas respostas de frequência (Hz). (9,10) Por este método, pode-se definir a dinâmica modulatória dos dois braços autonômicos cardíacos; o sistema simpático expresso através do componente espectral de baixa frequência (respostas entre 0,04 e 0,15 Hz) e o parassimpático através do componente de alta frequência (respostas entre 0,15 e 0,40 Hz). (2) A quantificação das variações temporais dos dois componentes citados permite avaliar a conspícua dinâmica simpático/vagal cardíaca, com alguns padrões de normalidade já definidos. (2) Assim, por ser um método não invasivo, de reprodutividade adequada e de relativo fácil acesso, tem sido aplicado em diversas situações fisiológicas e patológicas para estudo do comportamento do sistema nervoso autônomo cardíaco. (11-14)

Objetivamos o presente estudo com a idéia de que a taquicardia sinusal inapropriada, pelas suas características eletrocardiográficas e eletrofisiológicas, dependeria pelo menos parcialmente de um desarranjo envolvendo a regulação autonômica cardíaca, possivelmente demonstrável através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca. Infelizmente não existe na literatura tra-

balhos semelhantes usando registros eletrocardiográficos de longa duração e análise espectral para confronto com os nossos resultados. Morillo e col. (15) apresentaram os resultados de um estudo em seis pacientes, visando definir os mecanismos de produção da taquicardia sinusal inapropriada. Avaliaram por registros de curta duração as relações entre CBF/CAF em posição supina e após inclinação, o reflexo cardiovagal por teste de esfriamento facial, a sensibilidade beta-adrenérgica através do uso de isoproterenol e a frequência intrínseca sinusal por bloqueio autonômico com propranolol e atropina. Não encontraram diferenças entre controle e pacientes nas relações CBF/CAF nas duas situações estudadas, notando, no entanto, depressão do reflexo cardiovagal, hipersensibilidade beta-adrenérgica e alterações da frequência intrínseca sinusal. Concluíram, a partir dos dados observados, que os mecanismos envolvidos na produção da arritmia relacionavam-se com alterações da frequência intrínseca sinusal, depressão do reflexo eferente vagal associados a uma hipersensibilidade beta-adrenérgica.

Nossos resultados, embora definidos por métodos distintos, poderão ser considerados semelhantes aos observados no estudo citado. Os dados relacionados à frequência cardíaca (Tabela 2 - Figura 3) demonstraram que as alterações dos ciclos cardíacos abrangiam todo o período das 24 horas. Embora tenhamos observado redução da frequência cardíaca durante o período noturno em relação à vigília, esta manteve-se sempre em níveis anormais. Notou-se pelo gráfico horário (Figura 3) a perda parcial da modulação vagal noturna ao ser comparado ao controle. Quando analisamos no mesmo gráfico o comportamento horário diurno, notou-se uma nítida redução das oscilações cíclicas observáveis no controle e conseqüentes as variações da modulação simpática/parassimpática. A curva representativa dos pacientes apresentou-se muito mais achatada, com valores quase lineares, sugerindo uma redução da reatividade vagal e resultando naturalmente em uma muito baixa variabilidade da frequência cardíaca. Assim, a depressão da atividade vagal tornou-se evidente durante todo o período das 24 horas.

Quando analisamos as relações entre CBF/CAF (Tabela 4) em unidades normalizadas, definindo o balanço simpático/vagal, observamos um dado curioso. Durante o período de vigília tornou-se nítido o predomínio simpático no grupo de pacientes em relação ao controle (11,8 versus 4,5 respectivamente). No entanto, ocorreu expressiva redução do índice em ambos os grupos durante o período noturno (1,5 versus 1,4), indicando redução da atividade simpática e aumento da vagal. Este aumento

produziu um efeito modulatório muito mais significativo no grupo controle, com expressiva redução da frequência cardíaca (Figura 3) do que nos pacientes. Isto poderia acontecer ou por redução da resposta eferente vagal ou por diminuição das relações sensibilidade/resposta. Ficou claro que, apesar da existência de reatividade vagal, esta não foi suficiente para produzir resposta fisiológica claramente detectável.

A baixa variabilidade da frequência cardíaca expressa-se por uma diminuição da variância na energia total do espectro. Observamos diferenças significantes entre controle e pacientes tanto no total das 24 horas como na vigília e sono (Tabela 3 e Figura 4). Na realidade as diferenças se estenderam por todos os componentes espectrais (Tabela 3 e figuras 4 e 5). Mesmo o componente de baixa frequência durante vigília, representativo do momento de atividade simpática mais evidente, mostrou-se reduzido em relação ao controle (567,8 versus 1606,6 ms² - p = 0,026). Quando analisado em unidades normalizadas, apresentou nítida redução durante o período noturno (92,1 versus 33,2 - p = 0,001) com elevação do componente de alta frequência, comparando-se as duas situações (7,8 versus 23,5 p = 0,002). Esses achados demonstraram que a atividade simpática em termos globais também se encontrava deprimida e poderia explicar pelo menos parcialmente a reconhecida resistência apresentada por esta arritmia ao uso de betabloqueadores. Além disso, poderia também sugerir que os níveis de frequência cardíaca elevados e sustentados observados não ocorreriam exclusivamente por conta de uma modulação simpática constante, estando também envolvida uma possível alteração da frequência intrínseca sinusal, independente da atividade autonômica, como sugerido por Morillo e col.(15)

Uma das propostas atuais para controle da frequência cardíaca da taquicardia sinusal inapropriada é a modificação do nódulo sinusal, através da aplicação via cateter de energia tipo radiofrequência.(16,17) A resposta a esse tipo de procedimento sugere que a energia aplicada produz a ablação de populações de células de comportamento anormal, localizadas no nódulo sinusal ou próximo a esta estrutura. Após a destruição das mesmas, emergem grupos de células com função marca-passo normal e provavelmente com atividade previamente inibida por mecanismo de supressão automática de comando. Assim, os resultados da ablação por cateter sugerem que as anormalidades observadas na taquicardia sinusal inapropriada restringem-se a grupos de células com comportamento autonômico/eletrofisiológico alterado.

Em resumo, demonstrou-se no presente estudo que a taquicardia sinusal inapropriada cursa com quadro disautônômico, caracterizado por uma nítida depressão da modulação vagal durante todo o período das 24 horas e conseqüente predomínio simpático relativo. Esses achados traduzem-se por uma baixa variabilidade da frequência cardíaca e devem ser pelo menos parcialmente responsáveis pela sustentação do estado taquicárdico observado nesta rara e curiosa arritmia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bauernfeind RA; Amat-Y-Leon F; Dhingra RC et al : *Chronic nonparoxysmal sinus tachycardia in otherwise healthy persons. Ann Intern Med* 1979;91:702-710.
2. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J* 1996;17:354-381.
3. Malliani A; Pagani M; Lombardi F. et al : *Cardiovascular neural regulation explored in frequency domain. Circulation* 1991;84:482-492.
4. Malliani A; Lombardi F; Pagani M.: *Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. Br Heart J* 1994;71:1-2.
5. Malliani A. : *Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In Malik M e Camm AJ (Eds): Heart rate variability. Futura, NY, 1995 p. 173-188.*
6. Kleiger RE; Miller JP; Bigger JT et al : *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 1987;59:256-262.
7. Bigger JT Jr; Fleiss JL; Rolnitzky LM; Steinman RC : *The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. Circulation* 1993;88:927-934.
8. Bigger JT Jr; Rolnitzky LM; Steinman RC; Fleiss JL : *Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy. J Am Coll Cardiol* 1994;23:733-740.
9. Rottman JN; Steinman RC; Albrecht P et al : *Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. Am J Cardiol* 1990;66:1522-1524.

10. Cerutti S; Bianchi AM; Mainardi LT : Spectral analysis of the heart rate variability assessment. In Malik M e CammAJ (Eds): Heart rate variability. Futura, NY, 1995 p. 63-74.
11. Zuanetti G; Latini R; Neilson JMM; Schwartz PJ; Ewing DJ and the the Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:604-612.
12. Molgaard H; Mickley H; Pless P et al : Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:1357-1359.
13. Martin GJ; Magid NM; Myers G et al : Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory ECG monitoring. *Am J Cardiol* 1986;60:86-89.
14. Huikuri HV; Valkama JO; Airaksinen KEJ et al : Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients of coronary artery disease. *Circulation* 1993;87:1220-1228.
15. Morillo CA; Klein GJ; Ranjan KT et al : Mechanism of inappropriate sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance. *Circulation* 1994;90:873-877.
16. Waspe LE; Chien WW; Merillat JC; Stark SI : Sinus node modification using radiofrequency current in a patient with persistent inappropriate sinus tachycardia. *PACE* 1994;17: 1569-1576.
17. Kalman JM; Randal JL; Westby GF et al : Radiofrequency catheter modification of sinus pacemaker function guided by intracardiac echocardiography. *Circulation* 1995;92:3069-3081.

Estado Atual dos Diuréticos no Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica

Diuretics: Actual stage in the treatment of the systemic arterial hypertension

*Antônio Alves de Couto,
Anamélia Costa de Faria,
Karine Couto Silva Sarmiento,
Márcio Macri Dias*

Endereço para correspondência:
Prof. Dr. Antonio Alves de Couto
Rua Visconde de Pirajá, 608/302 - Ipanema
22410-002 - Rio de Janeiro

RESUMO

Embora as linhas mestras do tratamento da hipertensão arterial sistêmica variem amplamente em todo o mundo, os diuréticos representam as drogas de primeira linha. Entretanto, o seu uso deve ser extremamente cuidadoso, já que em dose mais elevada determina distúrbios metabólicos que podem agravar o prognóstico.

PALAVRAS - CHAVE

diuréticos, hipertensão arterial sistêmica

SUMMARY

The pharmacologic treatment of systemic arterial hypertension is subject of several lengthy discussion in all the world. Although diuretic are the first line drugs in hypertension treatment, high doses of diuretics can lead to metabolic disturbs. Thus, they must be used cautiously in order to not impair the prognosis.

KEY WORDS

diuretics, sistemic arterial hypertension

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), em 68% dos brancos, é decorrente de uma síndrome endócrino-metabólica, em que a resistência insulínica desempenha papel primordial. Considerando-se as quatro principais classes de drogas empregadas no tratamento desta condição, isto é, diuréticos, beta-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), os dois primeiros podem piorar esta hiper-resistência insulínica (dependendo da dose), enquanto os inibidores da ECA podem reduzi-la. Depreende-se, assim, que os diuréticos devem ser judiciosamente administrados para que consigam, além de reduzir a pressão arterial, evitar as alterações metabólicas.

As linhas mestras do tratamento diferem no mundo em função do fato de que vários mandamentos devem ser respeitados no controle da pressão arterial. Dentre estes ressaltam-se os seguintes: 1) custo; 2) monoterapia; 3) qualidade de vida; 4) função diastólica; 5) resistência insulínica; 6) coagulabilidade sangüínea; 7) hipertrofia ventricular esquerda; 8) ciclo circadiano; 9) relação vale-píco; 10) sobrevida do paciente.

Muito usados até alguns anos atrás, os diuréticos sofreram restrições devido à sua ação deletéria sobre o perfil metabólico, tais como: aumento de triglicérides e LDL, diminuição de HDL, hipocalemia, hiperuricemia, resistência à insulina e alcalose metabólica. Essas alterações metabólicas podem ser responsáveis pela manutenção da aterosclerose, apesar do controle pressórico e da diminuição de outras complicações (acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca congestiva, etc). Com certeza, os estudos de hipertensão com diuréticos demonstram proteção contra acidente vascular encefálico, mas não contra IAM (1). Atualmente, são utilizados em pequenas doses e, geralmente, em associação com outros medicamentos.

Diversos estudos têm demonstrado que os diuréticos se aplicam com vantagem nos hipertensos em que se identifique um componente volêmico importante, como nos obesos e negros. Nestes, os diuréticos são melhores em monoterapia do que os beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina. Porém, não constituem a primeira opção nestes casos. Na raça branca ocorre o inverso. Já a combinação de diuréticos com qualquer das drogas citadas apresenta eficácia comparável em ambas as raças.

Se os diuréticos, isoladamente, não controlam a pressão arterial, a associação com outras drogas, particularmente os bloqueadores de cálcio, pode ser de utilidade (2). Entretanto, antes de se associar outro fármaco, devemos esperar 4 semanas.

MECANISMOS DE AÇÃO (QUADRO I)

Podemos dividir os diuréticos em quatro grupos pelo sítio de ação: 1) No túbulo proximal, por exemplo: inibidores da anidrase carbônica que apresentam limitada ação hipotensora; 2) Na alça de Henle, por exemplo: ácido etacrínico, furosemida; não usados na HAS, a não ser quando esta estiver associada à insuficiência renal ou insuficiência cardíaca congestiva sistólica; 3) Túbulo distal: são agentes poupadores de potássio, pouco eficientes no controle da pressão arterial, mais utilizados em associação com tiazídicos, por exemplo, amilorida, triantereno e espironolactona; 4) Porção final da alça de Henle e túbulo contorcido distal (TCD) - Diuréticos tiazídicos; são os mais utilizados para controle pressórico, por exemplo: hidroclorotiazida, piretanida, clortalidona e indapamida.

Quadro I - Efeitos dos diuréticos na redução na pressão arterial

Relaxam a musculatura vascular (efeito direto)

Enxugam o sódio e a água da parede vascular

Diminuem a responsividade vascular a substâncias pressoras (exs: angiotensina II e catecolaminas)

São adrenolíticos (diminuem a resposta às catecolaminas)

Aumentam a sensibilidade a prostaglandinas vasodilatadores (PGI₂ e bradicinina)

Os diuréticos, inicialmente, diminuem a volemia, entretando seu mecanismo de ação principal envolve a redução da resistência vascular periférica (3). A vasodilatação é provocada por efeito direto na musculatura vascular. Há, também, uma retirada de sódio e água da parede do vaso; diminuição da responsividade a substâncias vasopressoras, como angiotensina II e catecolaminas; e aumento da sensibilidade às prostaglandinas vasodilatadores como PGI₂ e bradicinina. O efeito "diurético" pleno é conseguido após 4-6 semanas de tratamento.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DE CADA CLASSE DE DIURÉTICOS

O diurético mais utilizado no tratamento da HAS é a hidroclorotiazida em doses inferiores a 12,5mg/dia, situação em que a eficácia antihipertensiva é satisfatória e praticamente sem efeitos adversos. Diuréticos de longa ação como a clortalidona são frequentemente utilizados, sendo recomendadas doses inferiores a 15mg/dia. Uma dose de 25mg/dia eleva o colesterol sérico em 8 a 10%. Os diuréticos de cur-

ta duração, como a furosemida e a bumetamida, só são utilizados nos pacientes edemaciados, onde múltiplas doses se tornam necessárias. A metalazona tem a mesma eficiência e pode ser utilizada uma vez ao dia. A indapamida é um tiazídico modificado que deve ser utilizado na dose de 2,5 mg/dia, sendo o único dos diuréticos que preserva a função diastólica do ventrículo esquerdo.

A clortalidona e os tiazídicos representam os diuréticos de escolha na HAS. Ao par dos efeitos diuréticos das substâncias desse grupo, trabalhos recentes relatam um efeito vasodilatador com o uso de doses mais baixas, como 6,25 a 12,5mg/dia de clortalidona, admitindo-se, inclusive, que este seja o principal mecanismo responsável pela diminuição da pressão arterial. Não se observou incremento na ação vasodilatadora com doses acima de 25mg, mas aumento da diurese que, provavelmente, não é responsável pelo controle pressórico, podendo levar à hipertensão paradoxal.

Para os pacientes portadores de patologia renal, indicamos os diuréticos de alça, quando a creatinina plasmática for maior que 2mg%. Outra indicação na HAS: quando esta é decorrente de alterações de prostaglandina, situação que cursa com hipopotassemia.

Um dos principais fatores de risco dos pacientes hipertensos é a microalbuminúria. Assim, alguns hipertensos, particularmente os diabéticos, apresentam esta condição que é decorrente de dilatação da arteríola aferente, aumentando a filtração glomerular e a microalbuminúria. Os bloqueadores de cálcio agravam esta situação. Por outro lado, os inibidores da ECA, por dilatarem as arteríolas eferentes, diminuem a microalbuminúria. Dentre os diuréticos, a indapamida reduz e melhora esta condição, o que não ocorre com as doses habituais dos demais diuréticos. A microalbuminúria se associa com lesão de órgão-alvo mais avançada, relacionando-se à ausência de queda noturna da pressão (MAPA), além do que deve ser considerada como um dos marcadores de lesão de órgão-alvo em pacientes com hipertensão essencial (4). A mortalidade dos hipertensos com microalbuminúria é 24 % e na ausência desta, 4 %.

A indapamida é um diurético tiazídico com estrutura diferente que controla adequadamente a pressão arterial (particularmente em negros e idosos) na dose de 1,25 mg uma vez ao dia por quatro semanas, podendo-se passar a 2,5 mg se necessário. Em grande parte, sua ação deve-se à vasodilatação periférica, ao contrário da hidroclorotiazida que não exerce nenhum efeito direto na vasoatividade (5). Embora possa causar hipocalemia, a ação lipídica é neutra. Na dose de 2,5 mg, reduz a hipertrofia ventricular esquerda de modo significativo. Em um estudo que inclui seis outros, após seis meses de indapamida na

dose referida, a hipertrofia ventricular esquerda reduziu significativamente nos pacientes hipertensos, particularmente por diminuir a espessura da parede posterior. A redução é de 21,9% ($p < 0,001$) (6); é o diurético de escolha no diabético. Infelizmente, não há estudo comparativo com baixas doses de tiazídicos outros em relação à tolerância à glicose.

A clonidina é um anti-hipertensivo de baixo custo, entretanto, quando comparada à indapamida, em pacientes diabéticos e hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, esta regride com a indapamida, o mesmo não ocorrendo com a clonidina. Em média, num período de 24 meses, o septo interventricular passa de 14 mm para 9,5 mm, enquanto a massa reduz de 175 g/ mm² para 106 g / m². (7).

EFEITOS ADVERSOS

O aumento da diurese induzido pelos diuréticos provoca diminuição da volemia com queda do fluxo plasmático renal, levando a um aumento da liberação de renina com conseqüente vasoconstrição, o que prejudicaria o efeito antihipertensivo dos diuréticos.

Devido ao seu mecanismo de ação, os tiazídicos provocam perda de potássio pela urina, podendo induzir a uma hipocalemia grave, em especial nos indivíduos portadores de arritmias cardíacas ou em uso de digitálicos.

Verificou-se também que há alteração no perfil lipídico com aumento dos níveis plasmáticos de VLDL, colesterol e diminuição de HDL, constituindo-se, portanto, em uma evidente desvantagem quando analisamos o risco do paciente hipertenso para o desenvolvimento de doença aterosclerótica. O mesmo vale para o aumento da resistência à insulina que, por si só, é fator de risco isolado para a doença cardiovascular e HAS primária. Em jovens e idosos, o ácido úrico pode elevar-se em um ponto no decurso de um ano, com possibilidade de desenvolver gota.

Outros efeitos colaterais: sabor desagradável, boca seca, fraqueza, câimbras musculares, irritação gastrointestinal, erupção cutânea, fotossensibilidade, hipocalemia, hiponatremia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipercalcemia, surdez neurosensorial (ácido etacrinico, bumetamida e furosemida, quando intravenosos), impotência sexual, pancreatite, mielodepressão, púrpura e hirsutismo (espironolactona).

Em relação à hipertrofia do ventrículo esquerdo, as doses mais elevadas de diuréticos podem agravá-la pelo aumento da renina, enquanto doses mais baixas não são capazes de tal efeito. Entretanto, a indapamida reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo, como já foi dito.

Os diuréticos são bem tolerados em pacientes com mais de 60 anos e em mulheres jovens, porém, às

vezes, causam gota e impotência em homens jovens. Por isso, o uso de tiazídicos deve ser cauteloso nesses pacientes. (8)

Os tiazídicos a longo prazo em baixas doses não se associam a hiperglicemia ou a diabetes. Por outro lado, parece que, mesmo em pequenas doses, se não houver controle adequado dos níveis de potássio, podem dobrar a incidência de morte súbita (9,10)

No estudo SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) foram utilizadas doses de 12,5 mg/dia e, após 5 anos, 30% dos pacientes permaneceram com essas doses e 16% dos pacientes passaram a receber o dobro da dose. As alterações bioquímicas foram pequenas, a saber, **diminuição do potássio sérico**, hiperuricemia, hiperglicemia e hipercolestolemia. Estas alterações não persistiram, necessariamente, após um ano de tratamento. Doses superiores a estas são pouco mais eficazes, entretanto, com riscos indesejáveis. E este "trial" demonstrou, juntamente com o estudo TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), **que os diuréticos em baixas doses não pioram a qualidade de vida dos hipertensos, bem como podem até mesmo melhorá-la**. É mister realçar que a terapêutica por etapas não deve ser prematura, isto é, não devemos passar demasiado cedo para etapa seguinte - o efeito anti-hipertensivo integral de 12,5 mg de clortalidona pode levar até 12 semanas (11). Para evitar esses efeitos, os diuréticos devem ser administrados nas doses eficazes mais baixas. Usando tais doses, as propriedades tóxicas são eliminadas, além do que, em combinação com outras drogas como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os efeitos são aditivos (12).

Entretanto, em homens negros, afro-americanos, com HAS associada com hipertrofia de ventrículo esquerdo de moderada a severa, doses de até 100 mg/dia, embora tenham reduzido significativamente o potássio sérico, não determinou outras alterações e nem mesmo o aumento das arritmias, inclusive com avaliação por eletrocardiograma de alta resolução (13). Para finalizar, gostaríamos de realçar que, nos EUA, as drogas mais prescritas no tratamento da H. A. S. obedecem à seguinte ordem decrescente: bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da ECA, beta-bloqueadores e diuréticos. Infelizmente, mesmo lá, o diagnóstico e o tratamento adequados só atingem 50% dos hipertensos e em nosso meio, apenas 16%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Dupont AG - *The place of diuretics in the treatment of hypertension: a historical review of classical experience over 30 years.* CARDIOVASC DRUGS THER, 7 Suppl 1: 55-62, 1993.

2 - Manning G, Millar-Craig MW - *Review: calcium antagonists and diuretics; a useful combination in the management of hypertension?* J HUM HYPERTENS, 10: 7, 441-2, 1996.

3 - Van Zwieten PA - *Comparative mechanisms of action of diuretic drugs in hypertension.* EUR HEART J, 13 Suppl G: 2-4, 1992.

4 - Lapinsky A et al - *Microalbuminúria, LVMI and 24-h ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension.* SEVENTH EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION, 1: 101, 1995.

5 - Picckers P et al - *Vascular Activity of hydrochlorothiazide; in vitro and in vivo experiments.* SEVENTH EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION, 1: 149, 1995.

6 - Sheridan DJ, et al - *Regression of LVH in hypertensive patients treated with indapamide: an analysis of 6 studies.* SEVENTH EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION, 1: 175, 1995.

7 - Tan SA et al - *Transdermal clonidine does not but indapamide does regress ventricular hypertrophy in hypertensive diabetics.* SEVENTH EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION, 1: 189, 1995.

8 - Ramsey LE, Yeo WW, Jackson PR - *Thiazide diuretics: first-line therapy for hypertension.* J HYPERTENS SUPPL, 10:3, S29-32, 1992.

9 - Freis ED - *The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension.* ANN INTERN MED, 122:3, 223-6, 1995.

10 - Hoes AW, Grobde DE - *Diuretics and risk of sudden death in hypertension - evidence and potential implications.* CLIN EXP HYPERTEN, 18:3-4, 523-35, 1996.

11 - Lins RL, Daelemans RA, Verbraeken H - *Diuretics in the treatment of hypertension.* ACTA CLIN BELG, 46:3, 165-77, 1991.

12 - Weir MR, Flack JM, Applegate WB - *Tolerability, safety, and quality of life and hypertensive therapy: the case for low-dose diuretics.* AM J MEDICINE, 101: 3A, 83S-92S, 1996.

13 - Puneet NMD, Vasilios PMD - *Effects of Hydrochlorothiazide Therapy on Arrhythmias in African-American Men With Systemic Hypertension and Moderate to Severe Left Ventricular Hypertrophy.* AM J CARDIOL, 78:886-889, 1996.

Fármacos Antiarrítmicos

Fernando Oswaldo Dias Rangel

Mestre em cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Pró-Cardíaco, Hospital Rio-Mar, Hospital de Cardiologia de Laranjeiras

Endereço para correspondência:
Dr. Fernando Oswaldo Dias Rangel
Rua Marquês de Pinedo, 45/402-Laranjeiras
22231100 - Rio de Janeiro

RESUMO

O diagnóstico correto do tipo de arritmia cardíaca é a primeira etapa na avaliação do paciente. A necessidade da terapêutica antiarrítmica deve ser cuidadosamente avaliada para, em seguida, decidir se a abordagem será farmacológica ou não. A escolha do fármaco antiarrítmico deve ser individualizada, considerando-se a farmacocinética e as interações medicamentosas. A identificação e correção de condições associadas (isquemia miocárdica, disfunção ventricular, distúrbios eletrolíticos) e a avaliação periódica da função dos órgãos responsáveis pela metabolização e excreção das drogas são fundamentais para minimizar os efeitos pró-arrítmicos.

SUMMARY

A correct diagnosis of the cardiac arrhythmia is the first step for the approach to the patient. We have to be certain the patient needs antiarrhythmic treatment. The decision is made whether the approach will be pharmacologic or nonpharmacologic. The choice of the antiarrhythmic drug should be individualized, taking into account the pharmacokinetic principles and drug interactions. Identification and correction of associated conditions (myocardial ischemia, ventricular dysfunction, electrolyte abnormalities) and regular verification of the function of the organs responsible for the metabolism and excretion of the drugs are of paramount importance to minimize proarrhythmic effects of the drugs.

O enfoque da pesquisa clínica e da aplicação prática dos fármacos antiarrítmicos sofreu grande impacto com os resultados do "Cardiac Arrhythmia Suppression Trial" (CAST), que mostrou aumento da mortalidade após o infarto agudo do miocárdio em pacientes que tiveram supressão das arritmias ventriculares com flecainida, encainida e moricizine (1,2). A classificação tradicional de Vaughan Williams foi alvo de inúmeras críticas no encontro de pesquisadores em Taormina, na Sicília, que resultou numa visão diferente dos antiarrítmicos (3).

Esta revisão dos agentes antiarrítmicos será dividida nos seguintes tópicos: 1) farmacocinética, 2) classificação, 3) fármacos antiarrítmicos, 4) efeitos pró-arrítmicos, 5) racionalização da terapêutica antiarrítmica.

1) FARMACOCINÉTICA:

A seqüência clássica da administração de uma droga pela via oral é observada com os antiarrítmicos: absorção pelo trato gastrointestinal (depende da motilidade gastrointestinal e da solubilidade da substância), distribuição, ligação às proteínas plasmáticas (o efeito biológico ocorre apenas com as drogas não "ligadas"), biotransformação e eliminação.

As glicoproteínas ácidas, por exemplo, aumentam no infarto agudo do miocárdio, ligando-se mais à lidocaína e à quinidina, reduzindo seu efeito biológico. A disopirâmida possui um mecanismo de ligação "saturável" com as proteínas plasmáticas e, portanto, um aumento na sua dose pode ocasionar um incremento maior que o esperado em sua concentração sanguínea (4).

A biotransformação ocorre nos sistemas enzimáticos do fígado. Conseqüentemente, as condições que diminuem o fluxo hepático, tais como a insuficiência cardíaca e o uso de agentes beta-bloqueadores, reduzem o metabolismo dos fármacos, levando ao aumento de seus níveis séricos. Muitos antiarrítmicos são metabolizados pelo sistema oxidativo hepático do citocromo P450. A cimetidina inibe o sistema enzimático P450, aumentando a concentração plasmática da propafenona, da flecainida, do propranolol, e outros (5). A eritromicina e o cetoconazole inibem especificamente o sistema P450 3A4, reduzindo a metabolização da lidocaína e da quinidina. O aumento dos níveis de quinidina pode propiciar o aparecimento de arritmias graves como o "torsade des pointes". A procainamida tem seu processo de metabolização hepático (através da enzima N-acetiltransferase) influenciado por um determinismo genético: os acetiladores rápidos possuem maiores concentrações plasmáticas de NAPA (N-Acetil-Procainamida) em relação àqueles ditos "acetiladores lentos" (estes têm maior probabilidade de desenvolver a síndrome "lupus-like") (6,7).

Os fármacos antiarrítmicos podem exercer ações inibitórias ou aditivas entre eles. A amiodarona pode inibir o sistema P450, aumentando a concentração plasmática da procainamida; a quinidina pode aumentar a digoxinemia. A glicinexilida (metabólito da lidocaína) pode reduzir o efeito da lidocaína (6).

A eliminação renal é freqüente, havendo acúmulo do agente na presença de insuficiência renal.

A análise das concentrações plasmáticas das drogas antiarrítmicas pode ter aplicação clínica quando um paciente estiver recebendo o fármaco em doses aparentemente adequadas, porém sem eficácia clínica; ou para identificar possíveis causas de recorrência da arritmia (níveis plasmáticos reduzidos, alteração na biodisponibilidade ou "clearance", ou não aderência ao tratamento). Um exemplo prático é o de um paciente recebendo quinidina para prevenção de episódios de fibrilação atrial aguda, que é medicado com fenitoína e tem recorrência da arritmia cardíaca.

2) CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES ANTIARRÍTMICOS:

A classificação Vaughan Williams foi modificada por Harrison e divide os antiarrítmicos em quatro classes. A classe I inclui os fármacos que bloqueiam os canais rápidos de sódio. As drogas da subclasse IA (quinidina, procainamida e disopirâmida) deprimem moderadamente a fase 0 (ascensão) do potencial de ação da célula cardíaca, reduzindo moderadamente a velocidade de condução do impulso elétrico e prolongando a repolarização. O eletrocardiograma exibirá moderado aumento na duração do complexo QRS, aumento do intervalo QT e mínimo prolongamento do intervalo PR (devido ao aumento do intervalo HV). Os fármacos da subclasse IB (lidocaína, mexiletina, tocainida e fenitoína) se caracterizam por praticamente não alterar o potencial de ação da célula cardíaca normal, portanto não modificando o padrão eletrocardiográfico. Finalmente, as drogas da subclasse IC (flecainida, propafenona e moricizina) exercem marcada depressão da fase do potencial de ação cardíaco e, conseqüentemente, acentuada redução da velocidade de condução, porém alterando pouco a repolarização ventricular; o ECG mostrará aumento significativo do QRS, aumento do intervalo PR e do intervalo QT (às custas do alargamento do QRS). A cinética da interação dos AAs com os canais de sódio pode explicar as diferenças expostas acima: muito lenta na subclasse IC, muito rápida na subclasse IB e intermediária na IA (8).

À classe II (propranolol, metoprolol, esmolol e outros) pertencem os bloqueadores dos receptores beta adrenérgicos, que aumentam o intervalo PR (alentejamento da condução nodal A-V), sem alterar significativamente a duração do complexo QRS e do intervalo QT.

Os AAs da classe III (amiodarona, bretilo e sotalol) tipicamente prolongam a refratariedade, bloqueando os canais repolarizantes de potássio. As manifestações eletrocardiográficas incluem o aumento significativo do intervalo QT, mínimo aumento na duração do QRS, podendo aumentar o intervalo PR.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, diltiazem e verapamil, constituem a classe IV que prolongam a condução nodal A-V. O eletrocardiograma pode mostrar aumento do intervalo PR, sem alterar o QRS e o intervalo QT.

Várias críticas à classificação de Vaughan Williams foram discutidas no encontro de especialistas, conhecido como gâmbito siciliano (3). A classificação é híbrida (as classes I e IV representam o bloqueio de canais iônicos; a classe II, o bloqueio de receptores; a classe III, a alteração na duração do potencial de ação, que é uma variável eletrofisiológica). Os antiarrítmicos freqüentemente possuem mais de um tipo de mecanismo de ação (a amiodarona tem efeitos das 4 classes; a quinidina bloqueia os canais de sódio e de potássio). A classificação não considera a possibilidade de que a ativação de receptores ou canais possa exercer efeito antiarrítmico, mas somente o bloqueio dos mesmos e é incompleta, pois não são incluídos a digital, os bloqueadores alfa-adrenérgicos, os agonistas colinérgicos e a adenosina. As arritmias cardíacas ocorrem no tecido miocárdico lesado, facilitada por determinadas condições fisiopatológicas; porém a classificação baseia-se nos efeitos dos antiarrítmicos sobre tecidos cardíacos normais e isolados. Os efeitos sobre sistema nervoso autônomo, além do bloqueio beta-adrenérgico, não são considerados. As alterações eletrolíticas e do equilíbrio ácido-base podem influenciar as propriedades dos AAs e não são consideradas (3).

A freqüência cardíaca altera os efeitos dos antiarrítmicos: a quinidina bloqueia os canais rápidos de sódio quando a freqüência cardíaca é elevada (classe I), prolongando a velocidade de condução; no entanto, age bloqueando os canais de potássio (classe III) em freqüências mais lentas (aumentando o intervalo QT e podendo levar ao aparecimento de taquicardia ventricular polimórfica do tipo "Torsade de Pointes"). O primeiro tipo chama-se "dependência do uso" e o segundo, efeito reverso. A lidocaína tem ação mais pronunciada na taquicardia ventricular com freqüência rápida (9,10). A procainamida bloqueia primariamente os canais de sódio, enquanto que a N-acetil procainamida (NAPA) bloqueia preferencialmente os canais de potássio.

O "gâmbito Siciliano" (3) preconiza uma compreensão mais ampla das ações dos antiarrítmicos, de suas expressões ao nível molecular, de seus efeitos em mecanismos específicos e parâmetros vulneráveis para as arritmias, de suas associações com isquemia miocárdica, distúrbios eletrolíticos, fatores mecânicos (distensão) e influências neuro-humorais, de suas

associações com a eficácia clínica. Por exemplo, na taquicardia A-V ortodrômica da síndrome de Wolff-Parkinson-White pode-se usar AAs com diferentes alvos iônicos (bloqueadores dos canais de cálcio para bloquear a função do NAV ou bloqueadores dos canais de sódio para alterar a via anômala). Haveria uma grande interseção da medicina clínica com as ciências básicas. Porém, a aplicação dessa análise é por demais complexa e não está organizada para a prática clínica. Além disso, não se conhecem os mecanismos específicos, nem os meios iônicos, os aspectos anatômicos e eletrofisiológicos da maioria das arritmias.

3) FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS:

Quinidina

É eficaz no tratamento da taquicardia atrial, do flutter atrial, da fibrilação atrial, da taquicardia de reentrada nodal AV, na taquicardia de reentrada AV e na taquicardia ventricular. A ação principal é o bloqueio dos canais de sódio, reduzindo a fase de ascensão do potencial de ação (PA) e prolongando o período refratário efetivo de forma mais acentuada que o aumento na duração do PA. Conseqüentemente ocorre redução da freqüência cardíaca, prolongamento na condução nodal AV e no sistema His-Purkinje e prolongamento dos períodos refratários atriais e ventriculares. Pode ter efeito vagolítico inicial, levando ao aumento da freqüência cardíaca e da condução AV; portanto, recomenda-se a administração de digital (ou outros fármacos que alenteçam a condução AV) em pacientes que serão tratados com quinidina para a reversão de fibrilação ou flutter atriais. A biodisponibilidade após administração oral é de 70 a 80% e o pico de concentração plasmática é de 1-3 h, após a ingestão de sulfato de quinidina. A ligação às proteínas plasmáticas é de 70-90%. A eliminação é primariamente hepática (1/2-vida de eliminação de 6-7 h). A eliminação renal da droga não modificada corresponde à 10-20% da dose. Não é removida significativamente por hemodiálise nem diálise peritoneal. A dose via oral varia entre 600 mg a 1600 mg (geralmente 200 mg de sulfato de quinidina 6/6 h; preparações de liberação prolongada, o gluconato de quinidina 8/8 h ou de 12/12 h). A quinidina gluconato para uso intra-venoso é utilizada na dose de 0,4-0,5 mg/Kg/min, atentando-se para a possibilidade de hipotensão arterial. A dose de quinidina deve ser reduzida nos pacientes com insuficiência cardíaca ou com cirrose hepática. A quinidina dobra os níveis séricos de digoxina, recomendando-se redução de 50% na dose de digoxina, quando se administra quinidina ao paciente.

Os efeitos colaterais mais comuns da quinidina são os digestivos: náusea, vômitos, anorexia e diarreia, representando a principal causa de abandono da te-

rapêutica. A síndrome do cinchonismo é menos freqüente e consiste em distúrbio auditivo, zumbido, tonturas, perturbação visual, tremores e "flushing". Reações de hipersensibilidade à quinidina podem se manifestar como febre, exantema, edema angioneurótico, trombocitopenia, anemia hemolítica, hepatite e lupus eritematoso (11).

A quinidina revelou-se duas vezes mais eficaz que o placebo para a prevenção de episódios de fibrilação atrial, porém a mortalidade no grupo que recebeu quinidina foi maior que a do placebo (12). Não se deve usar quinidina por motivos triviais.

A elevada incidência de intolerância gastrointestinal e o potencial pró-arrítmico ("Torsade de Pointes") representam as principais limitações ao uso da droga.

Procainamida

Eficaz tanto para o tratamento da taquicardia atrial, da fibrilação atrial, da taquicardia de reentrada nodal AV, da taquicardia de reentrada AV e na taquicardia ventricular. A procainamida é capaz de suprimir tanto a condução anterógrada quanto a retrógrada sobre tratos anômalos AV, em pacientes com síndrome de Wolff-parkinson-White susceptíveis à fibrilação atrial.. A procainamida é o protótipo de agente antiarrítmico da subclasse IA, porém a N-acetilprocainamida exerce uma ação antiarrítmica do grupo III (7).

A absorção oral da procainamida é relativamente rápida; a biodisponibilidade é de 75 a 85%, comparada à administração intravenosa; o pico plasmático ocorre 1 a 2 horas após a ingestão da droga; a meia-vida de eliminação é de 3-4 horas (de 5-7 horas para a preparação de liberação lenta). A metabolização é hepática (16-33% são acetiladas para formar a NAPA; entre os povos de origem caucasiana há maior prevalência de "acetiladores rápidos"), porém 40-70% são eliminados, sem alterações, pelos rins. São necessários ajustes das doses em pacientes com insuficiências renal e hepática. A administração intravenosa pode provocar hipotensão arterial sistêmica, devido principalmente à vasodilatação periférica. As doses para via oral são de 250-750 mg de 3/3h a de 4/4h (ou 500-1500 mg de 6/6 h para as formulações de liberação lenta). A dose de ataque intravenosa é de 10-15 mg/Kg, não excedendo 1000 mg, numa velocidade de até 50 mg/minuto, verificando-se a pressão arterial de minuto a minuto durante a infusão. A dose de manutenção varia de 1-4 mg/minuto.

Efeitos colaterais: os distúrbios gastrointestinais são os mais comuns (náusea, vômito, anorexia e, menos freqüentemente, diarreia). A síndrome "lupus-like" é relativamente comum (principalmente nos acetiladores lentos) e limita o uso crônico de procainamida. A presença de positividade do fator antinuclear ocorre em 30-50% dos pacientes que recebem a droga por mais de seis meses, porém apenas uma proporção pequena deste grupo desenvolverá a síndrome. É digno de

nota o fato de que não se observa o acometimento renal na síndrome "lupus-like", sendo incomuns as lesões dermatológicas. A leucopenia e agranulocitose foram relatadas em 0,5% dos pacientes (13).

A procainamida em administração intravenosa é muito eficaz para o tratamento agudo da taquicardia ventricular (das taquicardias com complexos QRS largos em geral) e para a reversão da fibrilação atrial aguda. A prescrição para uso oral prolongado fica restrita às situações especiais devido aos efeitos colaterais e à necessidade do intervalo freqüente de administração.

Disopiramida

Eficaz para arritmias supraventriculares e ventriculares. É rapidamente absorvida pelo tubo digestivo; a biodisponibilidade é de aproximadamente 90% e o pico de concentração plasmática de 0,5-2 horas (3-4 horas para as formulações de liberação lenta). A droga é excretada primariamente pelos rins. As doses via oral variam de 400 à 800 mg, divididas em 6 tomadas. Os efeitos colaterais mais comuns são aqueles devidos aos efeitos anticolinérgicos do fármaco: constipação intestinal, retenção urinária, ressecamento da boca, turvação visual (14). A retenção urinária aguda, associada à disopiramida, está bem descrita em homens com hipertrofia prostática. A piridostigmina pode reverter os efeitos anticolinérgicos da procainamida sem alterar os efeitos antiarrítmicos (15). A disopiramida pode deprimir acentuadamente a função ventricular esquerda e agravar o quadro clínico de pacientes com insuficiência cardíaca (16); pode também prologar o intervalo QT produzindo taquiarritmias ventriculares.

Os efeitos anticolinérgicos e a capacidade em piorar a insuficiência cardíaca constituem limitações importantes ao uso da disopiramida. A droga poderia ser utilizada em pacientes sem disfunção ventricular esquerda e sem história de prostatismo. É mais indicada para as arritmias atriais.

Lidocaína

Pertence à subclasse IB e não afeta o automatismo sinusal normal, mas deprime as formas anormais de automatismo, assim como os pós-potenciais precoces e tardios nas fibras de Purkinje. Geralmente, inibe muito pouco a fase inicial de ascensão rápida do potencial de ação cardíaco. Porém, frente à isquemia, que pode provocar redução do PH, aumento das concentrações extra-celulares de potássio e conseqüente redução do potencial de repouso, ocorre um aumento da capacidade da lidocaína em bloquear os canais rápidos de sódio e reduzir a velocidade de condução. Isto pode transformar uma área com bloqueio unidirecional em bidirecional, durante a isquemia miocárdica, evitando arritmias malignas. Possui pequena ação nas fibras atriais e não afeta a condução

nas vias acessórias. Em pacientes com disfunção do nó sinusal ou condução AV anormal, pode haver depressão do automatismo ou da condução.

A droga pode ser usada apenas pela via parenteral (acentuado metabolismo de primeira passagem no fígado, quando administrada pela via oral). Situações que reduzam o fluxo hepático (insuficiência cardíaca, choque circulatório, uso de beta-bloqueadores), diminuem o metabolismo da lidocaína, aumentando sua concentração plasmática. Liga-se à -1- glicoproteína ácida (50-80%), que pode aumentar no infarto agudo do miocárdio e na insuficiência cardíaca. A meia-vida de eliminação é de 1-2 horas em indivíduos normais, mais de 4 horas após o infarto agudo do miocárdio, mais de 10 horas no infarto complicado por insuficiência cardíaca e mais ainda no contexto do choque cardiogênico. Nas síndromes de baixo débito cardíaco, as doses de lidocaína devem ser reduzidas em 1/3 à 1/4 (18).

A lidocaína é indicada para o tratamento de arritmias ventriculares relacionadas ao infarto agudo do miocárdio e para taquiarritmias ventriculares recorrentes. A lidocaína reduz o risco de fibrilação ventricular tanto no período de atendimento pré-hospitalar, quanto hospitalar, porém a mortalidade com o uso profilático de lidocaína no infarto agudo do miocárdio não diminui, devido ao aumento do número de mortes relacionadas com assistolia e dissociação eletromecânica (18,19). A lidocaína geralmente é muito bem tolerada, exceto nos pacientes com choque circulatório (18). No protocolo do "ADVANCED CARDIAC LIFE SUPPORT" (ACLS) (20), a lidocaína foi recomendada como a droga de escolha nos pacientes com parada cardíaca em fibrilação ou taquicardias ventriculares persistentes, apesar da cardioversão elétrica e da administração de adrenalina.

A lidocaína é administrada na dose de ataque de 1,0 - 1,5 mg/Kg (75-100 mg); "bolus" adicionais de 0,5-0,75 mg/Kg podem ser administrados a cada 5-10 minutos até o total de 3 mg/Kg. A dose de manutenção é de 1-4 mg/minuto, reduzida após 24 horas para 1-2 mg/minuto.

Os efeitos colaterais mais comuns da lidocaína são os relacionados ao sistema nervoso central (dose-dependentes): tonteados, parestesias, confusão mental, delírio, estupor, coma e convulsões. A hipertermia maligna é um efeito colateral raro (21).

Mexiletina

Usada no tratamento das taquiarritmias ventriculares. É estruturalmente semelhante à lidocaína e tem as mesmas propriedades eletrofisiológicas. Difere da lidocaína pela administração oral e pelo meia-vida mais curta (10 horas para indivíduos normais e 17 horas em pacientes após o infarto agudo do miocárdio) A absorção é rápida com menos de 10% de efeito de primeira passagem pelo fígado; a biodisponibilidade é de 90% e a droga tem 70% de ligação às proteínas plasmáticas. A metabolização é

realizada pelo fígado, com menos de 10% de eliminação renal. As doses devem ser corrigidas em pacientes com cirrose ou com insuficiência cardíaca. O metabolismo pode ser aumentado pela fenitoína, pelo fenobarbital e pela rifampicina e reduzido pela cimetidina (22). A dose inicial é de 200 mg de 8/8 horas (podendo-se aumentar 50-100 mg a cada 2-3 dias). Doses superiores à 750 mg/dia geralmente não são toleradas pelos pacientes idosos. Se houver necessidade de ação mais rápida, uma dose de ataque de 400 mg pode ser utilizada antes do esquema descrito.

A taxa de sucesso da mexiletina é mínima no tratamento da taquicardia ventricular sustentada (a monoterapia com mexiletina não é recomendada neste caso). A eficácia aumenta quando associada a outros agentes antiarrítmicos: amiodarona, procainamida, propafenona, quinidina e beta-bloqueadores. No "Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring" ("ESVEM") (23), o sotalol foi mais eficaz que a mexiletina. Em pacientes com prolongamento do intervalo QT, a mexiletina é mais segura que as drogas do grupo IA.

Os efeitos colaterais mais comuns são os neurológicos (náusea, vômito, tremores, diplopia, tonteados), que podem ser reduzidos com a administração de alimentos.

Tocainida

Eficácia mínima nos pacientes com taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. Suas propriedades eletrofisiológicas são semelhantes às da mexiletina, praticamente não apresentando vantagens em relação à esta droga. Possui efeitos colaterais graves, como a agranulocitose, depressão da medula óssea e pneumonia intersticial, tornando seu uso bastante limitado.

Fenitoína

Usada com sucesso para tratar as arritmias atriais e ventriculares associadas à intoxicação digitalica. Pode ser útil em pacientes com a síndrome do QT longo e nas arritmias ventriculares associadas à anestesia geral e à cirurgia cardíaca.

A absorção oral é incompleta; o pico plasmático ocorre em 8-12 horas após a administração oral; a ligação às proteínas é de 90%. A metabolização é hepática (90%).

A dose intravenosa é de 100 mg a cada 5 minutos até o controle da arritmia, não excedendo 1000 mg.

Os efeitos colaterais mais comuns são aqueles relacionados ao sistema nervoso central (nistagmo, ataxia, estupor e coma); outros: intolerância gástrica, hipertrofia gengival, anemia megaloblástica e hiperplasia dos linfonodos e neuropatia periférica.

Flecainida

Os efeitos terapêuticos são atribuídos ao bloqueio prolongado dos canais de sódio. No "CAST" ("Cardiac

Arrhythmia Suppression Trial”), a flecainida aumentou a mortalidade em pacientes convalescentes de infarto do miocárdio (1). A flecainida continua a ser prescrita para manter o ritmo sinusal em indivíduos com taquiarritmias supraventriculares (incluindo a fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia atrial e síndrome de Wolff-Parkinson-White,) sem doença cardíaca estrutural. A flecainida prolonga o potencial de ação desproporcionalmente em situações com frequências cardíacas elevadas, ocorrendo o oposto com a quinidina (24). A absorção via oral é de cerca de 90% e o pico plasmático em 3-4 horas. A meia-vida é de 20 horas (a maior parte da droga é eliminada inalterada pela urina). As doses devem ser reduzidas na insuficiência renal.

A dose inicial é de 100 mg de 12/12 horas, aumentando-se 50 mg duas vezes ao dia (cada 3-4 dias), até a dose máxima de 400 mg/dia. Deve-se monitorar a duração do complexo QRS.

Os efeitos colaterais não relacionados ao coração são os distúrbios visuais, tonteados e cefaléia (dose-dependentes) (24). Pode agravar a insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com depressão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O efeito colateral mais sério é agravar ou levar ao aparecimento de arritmias potencialmente letais: a aceleração do flutter atrial, o aumento da frequência dos episódios de taquicardia ventricular de reentrada e o aumento da mortalidade em pacientes se recuperando do infarto do miocárdio (25,26,27). Pode também provocar bloqueios cardíacos em pacientes com distúrbios da condução.

Encainida

É uma droga semelhante à flecainida, que não se encontra mais disponível.

Propafenona

É eficaz para o tratamento das taquiarritmias ventriculares sustentadas e não sustentadas e das taquiarritmias supraventriculares (taquicardia atrial, taquicardia de reentrada nodal, taquicardia de reentrada AV, fibrilação e flutter atriais). A propafenona possui grande capacidade em prolongar o período refratário anterógrado efetivo de vias acessórias, mesmo quando este for menor que 270 ms (28). A droga é eficaz e bem tolerada no manuseio a longo prazo dos pacientes com a síndrome de Wolff-Parkinson-White (29)

Após administração oral, 95% da droga são absorvidos e o pico plasmático ocorre em 2-3 horas. Tem um “clearance” saturável: concentrações plasmáticas são dez vezes maiores quando se aumenta a dose de 300 mg/dia para 900 mg/dia. A meia-vida de eliminação é de 5-8 horas. A metabolização é hepática. A dose é geralmente de 150-300 mg de 8/8 horas (não excedendo 1200 mg/dia). A dose para uso intravenoso é de 1-2 mg/Kg.

Os efeitos colaterais mais importantes são agravamento da insuficiência cardíaca e pró-arritmia (parece ter menor efeito pró-arrítmico que a flecainida). Os efeitos colaterais não relacionados ao coração são gosto metálico, turvação visual, tonteados, náusea, constipação intestinal, broncoespasmo (possui efeito β bloqueador equivalente à 1/20 à 1/80 do propranolol (28); porém, pacientes com redução do sistema do citocromo P450 hepático têm aumento do efeito β bloqueador).

Moricizina

Derivado das fenotiazinas usado para o tratamento das taquiarritmias ventriculares. As doses habituais variam entre 600-900 mg/dia, divididas em 2 ou 3 tomadas.

Os efeitos colaterais mais comuns são os neurológicos (tonteados, tremores, alterações no humor, cefaléia, nistagmo) e os gastrointestinais. O mais grave é a pró-arritmia (O “CAST” II foi interrompido precocemente devido ao aumento da mortalidade nos primeiros 14 dias de tratamento com a moricizina, em pacientes após o infarto do miocárdio, com arritmias ventriculares) (2).

Amiodarona

O uso clínico da amiodarona está aumentando devido às evidências de sua eficácia no tratamento de vários tipos de arritmias atriais e ventriculares. Uma indicação promissora da amiodarona é naqueles pacientes com arritmias e insuficiência cardíaca, nos quais a amiodarona pode aumentar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com efeito supressivo sobre as arritmias ventriculares e com tendência a reduzir a mortalidade em pacientes com miocardiopatia não-isquêmica (30).

Uma série de ensaios clínicos relativamente pequenos (“Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial”- “CAMIAT”- ; “Basel Antiarrhythmic Study and Infarct Survival”- “BASIS”- ; “Polish Amiodarone Trial”- “PAT”-) avaliaram o uso profilático de baixas doses de amiodarona após o infarto agudo do miocárdio e os resultados preliminares mostraram redução da mortalidade arrítmica, sem efeitos colaterais graves da droga (os efeitos benéficos sobre os eventos arrítmicos ocorreram nos pacientes com fração de ejeção maior que 0,40) (31,32). O “EMIAT” (“European Myocardial Infarct Amiodarone Trial”) avaliou a eficácia da amiodarona em reduzir a mortalidade em pacientes com depressão da função sistólica, 5 a 21 dias após o infarto agudo do miocárdio. A amiodarona reduziu a mortalidade arrítmica, mas não alterou a sobrevida global (33). A meta-análise dos trabalhos, que avaliou a administração profilática de amiodarona após o infarto agudo do miocárdio, concluiu que o uso de baixas doses da droga reduz a incidência de morte súbita de origem cardíaca após o IAM (34).

A absorção da amiodarona após a administração oral é lenta; a biodisponibilidade é baixa e variável; a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 53 dias. As concentrações no miocárdio podem chegar a 10-50 vezes às do plasma. A excreção da droga pelos rins é desprezível (não há necessidade de ajuste de doses na insuficiência renal); não é removida pela hemodiálise. A eliminação é biliar (ajuste posológico na insuficiência hepática grave).

Como a amiodarona não é hidrossolúvel, a preparação para uso intravenoso utiliza um solvente, o polisorbato-80, que pode contribuir para o efeito hipotensor da droga. O polisorbato também pode reduzir a frequência cardíaca, deprimir a condução AV e aumentar os períodos refratários atriais e ventriculares. Após a administração intravenosa, a amiodarona se liga às proteínas plasmáticas; o metabolismo é feito pelo sistema do citocromo P450, promovendo a desetilação da droga, formando a desetilamiodarona, que tem propriedades eletrofisiológicas semelhantes às da droga original (a desetilamiodarona produz maiores incrementos nas refratariedades atriais e ventriculares e na duração do QRS que a amiodarona) (35). Quando a amiodarona é administrada pela via intravenosa, uma menor quantidade do metabólito é produzida. A distribuição da droga após a infusão intravenosa é feita em três compartimentos: o central, o periférico (músculo e cérebro) e o profundo (linfonodos, pulmões e tecido adiposo), onde ficam as concentrações maiores da amiodarona e de seu metabólito. Após a suspensão da droga, existe uma fase de eliminação rápida (compartimento periférico), seguida de outra mais prolongada (compartimento profundo). Quanto mais longo for o período de infusão da amiodarona, maior será a quantidade da droga no compartimento profundo. A presença do compartimento profundo explica a demora para iniciar o efeito antiarrítmico, quando pequenas doses de ataque são utilizadas.

A amiodarona aumenta os níveis séricos da quinidina, da procainamida e da warfarina e pode dobrar os níveis séricos de digoxina. Os barbitúricos diminuem e a cimetidina aumenta a concentração plasmática da amiodarona. A amiodarona intravenosa potencializa os efeitos inibitórios sobre o nó sinusal e sobre a condução AV de fármacos como os β bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

Os efeitos eletrofisiológicos da amiodarona são redução da condução intraventricular; redução da frequência cardíaca e da condução AV (bloqueio dos receptores - adrenérgicos e dos canais de cálcio); prolongamento da repolarização atrial e ventricular (bloqueio dos canais de potássio ou efeito do grupo III). Na administração de amiodarona intravenosa não há, inicialmente, efeito de prolongamento da repolarização, o que representa a principal diferença entre os efeitos da administração oral e intravenosa da droga (36). Os efeitos anti-adrenérgicos são causados pelo bloqueio

dos receptores e ; isto pode levar a supressão da atividade deflagrada, reduzindo o potencial pró-arrítmico da amiodarona.

Os efeitos da amiodarona intravenosa sobre os limiares de "pacing" e desfibrilação não estão bem esclarecidos. Um trabalho experimental recente mostrou redução da energia necessária para desfibrilação bem sucedida, após o uso de amiodarona via intravenosa; não havendo modificação para a amiodarona oral em uso crônico (37). A amiodarona intravenosa tem o mínimo efeito inotrópico negativo, porém infusões rápidas podem provocar hipotensão arterial, devido ao efeito vasodilatador arterial do polisorbato-80.

Vários estudos indicam que a amiodarona via intravenosa possa reduzir a recorrência de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular e terminar surtos de taquiarritmias ventriculares em pacientes críticos (38,39,40,41,42), inclusive àqueles submetidos à ressuscitação cardiopulmonar (43). O trabalho de Levine e colaboradores ("Intravenous Amiodarone Multicenter Trial") mostrou que nos pacientes que receberam doses intravenosas de amiodarona entre 1000-2100 mg/24 horas houve redução da taxa de recorrência de taquiarritmias ventriculares, nas primeiras 12 horas de infusão, quando comparadas ao grupo que recebeu 525 mg/dia. Concluíram que a amiodarona administrada pela via intravenosa é segura para o tratamento das taquiarritmias ventriculares refratárias à lidocaína, à procainamida e ao bretilio (44). O estudo de Scheinman e colaboradores ("Intravenous Amiodarone Multicenter Trial") demonstrou menor necessidade de doses suplementares por hora de amiodarona nos pacientes que receberam 1000 mg/dia (IV) comparados àqueles que receberam 125 mg/dia. Houve também uma tendência à redução de recorrências de taquiarritmias ventriculares malignas no grupo que recebeu doses mais elevadas (45). A eficácia da amiodarona pela via intravenosa na dose de 1000 mg/dia foi semelhante à do bretilio para prevenir a recorrência de taquiarritmias ventriculares refratárias e malignas; porém a hipotensão arterial foi significativamente mais comum no grupo que recebeu bretilio. Não se observou, no entanto, diferenças na mortalidade entre os grupos (46). A redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (0,35) é um fator determinante para a ocorrência de eventos arrítmicos (36).

O efeito colateral mais comum da amiodarona administrada pela via intravenosa é a hipotensão arterial (10-30%). Os bloqueios AV de segundo e terceiro grau foram observados em menos de 2% dos casos (40). A incidência de "Torsade de pointes" com a administração intravenosa de amiodarona é muito baixa (< 1%) (47).

A toxicidade extra-cardíaca com o uso crônico via oral da amiodarona é muito mais freqüente do que com o uso intravenoso. O efeito tóxico mais grave é a pneumonite (1-13%); o teste de função respiratória

mostra um padrão restritivo e diminuição da capacidade de difusão. Os distúrbios digestivos ocorrem em 5-8% dos pacientes; o aumento das transaminases (2-4 vezes o padrão) é visto em 15-20% dos pacientes em uso prolongado, porém a hepatite aguda é rara. A toxicidade neurológica geralmente é sutil, sendo o tremor o achado mais freqüente (39%); a ataxia e a neuropatia periférica também podem ocorrer. Os microdepósitos na córnea são encontrados em 100% dos pacientes em uso de amiodarona, que podem ou não se acompanhar de fotofobia, visão turva e de halos azuis ou verdes em torno dos objetos. A amiodarona inibe a conversão periférica de T4 para T3 e aumenta a conversão de T3 para T3 reverso; ocorre discreto aumento do TSH. O hipotireoidismo associado ao uso de amiodarona é observado em 11% dos pacientes (redução de T3; T4 e T3 reverso diminuídos ou normais, com acentuado aumento do TSH, na presença de manifestações clínicas); o hipertireoidismo (1-4%) é diagnosticado pela presença das manifestações clínicas associadas ao aumento de T3. A fotossensibilidade é a manifestação dermatológica mais comum (5-20%), a coloração azulada da pele é outro efeito colateral (48). Antes de se iniciar a terapêutica prolongada com a amiodarona deve-se solicitar teste de função respiratória, radiografia de tórax, hormônios tireoideanos e TSH e hepatograma. A monitoração destes parâmetros deve ser feita a cada seis meses.

As doses de amiodarona pela via oral e doses de ataque para taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular são 800 mg 2x ao dia durante 7 dias; para taquicardias supraventriculares (fibrilação e flutter atriais) de 1200-1600 mg/dia, durante 5 dias. A dose de manutenção é de 200-400 mg/dia.

A administração intravenosa em soluções concentradas (>2 mg/ml) deve ser feita através de um acesso venoso central (devido à flebite periférica).

Esquemas de administração de amiodarona intravenosa:

1) Dose de ataque de 150 mg/10 minutos, seguida pela infusão de 1 mg/min em 6 horas e, depois, 0,5 mg/minuto. Bolus suplementares de 150 mg podem ser dados para recorrências das arritmias. Os pacientes que estão recebendo a infusão intravenosa de amiodarona por 2-3 semanas podem passar direto para a terapêutica de manutenção pela via oral; aqueles que receberam a droga por um período menor que uma semana devem passar para o esquema habitual de impregnação oral; aqueles que receberam por um período entre 1-2 semanas devem receber uma dose intermediária oral (400-800 mg/dia) (36).

2) Dose de ataque de 5 mg/kg (15 minutos), seguida pela infusão de 2,3 mg/minuto/12 horas e depois 0,7 mg/minuto/ 36 horas. Completando-se 48 horas de infusão, inicia-se 800 mg/dia via oral (49).

3) Dose de ataque de 5 mg/kg (15 minutos), seguida pela infusão de 16 mg/kg/dia (esquema que temos usado nos últimos anos).

O estudo eletrofisiológico invasivo está indicado para os pacientes com taquiarritmias ventriculares malignas, após estabilização clínica e tendo recebido 6-10 g de amiodarona (36)

O "Cardiac Survival Arrest in Seattle Versus Amiodarone Drug Evaluation" ("Cascade") avaliou a eficácia da amiodarona comparada a de outros antiarrítmicos (guiados pelo estudo eletrofisiológico, pelo Holter, ou por ambos), em sobreviventes de fibrilação ventricular, não relacionada ao infarto agudo do miocárdio. A amiodarona foi mais eficaz que o tratamento convencional em prevenir a morte de origem cardíaca e os eventos arrítmicos, porém apresentou maior incidência de toxicidade extra-cardíaca (pulmonar, neurológica, hepática e tireoideana) (50). Recentemente, o "Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators" ("MADIT") (51) revelou que, em pacientes com infarto do miocárdio, taquicardia ventricular não-sustentada e disfunção ventricular esquerda, a abordagem com o defibrilador implantável melhorou a sobrevida, quando comparada àquela obtida com a terapêutica médica (amiodarona - a mais freqüentemente utilizada - , - bloqueador, AA da classe 1 e sotalol). No "Antiarrhythmics Vs Implantable Defibrillators ("AVID")" pacientes com história de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular foram randomizados para receber o tratamento com o defibrilador ou terapêutica médica com amiodarona ou sotalol. Observou-se uma redução de 38% na mortalidade do grupo designado para receber o defibrilador em relação àquele que recebeu a medicação, motivando a interrupção do ensaio (52).

Bretílio

É um bloqueador neuronal adrenérgico. Apresenta atividade simpaticomimética inicial e bloqueio adrenérgico posterior. Tem propriedades eletrofisiológicas do grupo III (aumenta a refratariedade ventricular). Possui ação antifibrilatória poderosa. É indicado para o tratamento da fibrilação ventricular e da taquicardia ventricular refratárias (19). É recomendado pelo "ACLS" ("Advanced Cardiac Life Support") para o tratamento da fibrilação ventricular, que não foi revertida após desfibrilação, epinefrina e lidocaína e da taquicardia ventricular em pacientes com pulso, que não responderam ao tratamento com lidocaína e procainamida (20).

Doses: 5 mg/kg ("bolus"), se a fibrilação ventricular persistir, administrar dose adicionais de 10 mg/kg a cada 5 minutos até o total de 30-35 mg/kg. A dose de manutenção é de 1-2 mg/minuto (20).

O principal efeito colateral é a hipotensão arterial.

Sotalol

O sotalol é o único agente β bloqueador com propriedades do grupo III. É uma mistura racêmica: os dois isômeros (d e l) têm efeitos de prolongar a

repolarização, porém o isômero I é totalmente responsável pela ação β bloqueadora (equivalente a 1/3 da potência do propranolol). O prolongamento da refrataridade é maior nas frequências lentas (efeito reverso). O efeito β bloqueador é maior com as doses baixas e o efeito do grupo III é mais intenso nas doses maiores. Indicado para o tratamento das arritmias ventriculares e supraventriculares (fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia de reentrada nodal e taquicardia de reentrada AV). É completamente absorvido e não é metabolizado; biodisponibilidade de 90-100%. Não se liga às proteínas plasmáticas, a meia vida é de 10-15 horas e a excreção é renal da droga original. A dose é 80-160 mg via oral, 12/12 horas (monitorar o QTC); para prevenir taquicardia ventricular a dose é de pelo menos 320 mg/dia.

O efeito colateral mais grave do sotalol é a pró-arritmia (principalmente o "torsades de pointes"). Os efeitos colaterais devidos à ação β -bloqueadora são dose-dependentes (agravamento da insuficiência cardíaca, dispnéia, fadiga). O sotalol, em contraste com a amiodarona, não tem interação com outras drogas e não possui os efeitos tóxicos extra-cardíacos.

O d-sotalol (bloqueador específico dos canais de potássio) aumentou a mortalidade de pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção $\leq 0,40$) após o infarto do miocárdio ("SWORD") (53). No "Electrophysiology Study Versus Electrocardiographic Monitoring" ("ESVEM") apenas o sotalol, comparado com drogas do grupo I, foi capaz de reduzir significativamente a taxa de recorrência de taquiarritmias ventriculares em pacientes de alto risco (54).

Digoxina

Indicada para prevenir a taquicardia de reentrada nodal e reentrada AV e para reduzir a resposta ventricular em paciente com fibrilação e flutter atriais.

A digital bloqueia a ATPase da bomba de sódio e potássio e é agonista dos receptores muscarínicos cardíacos. Deve-se salientar que os efeitos diretos sobre o nó AV são mínimos. A depressão da condução e o prolongamento da refrataridade no nó AV são mediados pelo vago. Portanto, as alterações no sistema nervoso autônomo alteram esse efeito terapêutico (controle da resposta ventricular em repouso, mas não durante o esforço físico). A digoxina não deve ser utilizada para terminar a taquicardia de reentrada nodal AV ou de reentrada AV; drogas como a adenosina e o verapamil são muito superiores. Em pacientes com pré-excitação ventricular e fibrilação atrial, a digital pode acelerar a resposta ventricular e resultar em fibrilação ventricular.

Verapamil

O verapamil é indicado para reverter a taquicardias de reentrada nodal AV, de reentrada AV e de reentrada no nóculo sinusal. Pode ser usada em casos específicos de taquicardia ventricular. É eficaz para

o controle da resposta ventricular no flutter e na fibrilação atriais.

Doses: 5-10 mg (uso intravenoso) em 2 minutos; adicionalmente, 3-10 mg a cada 4-6 horas. Pela via oral, 240-480 mg.

A bradicardia grave e o agravamento da insuficiência cardíaca são efeitos colaterais cardíacos. A constipação intestinal, as tonteiras, o edema periférico são limitações. Está contraindicado na síndrome de Wolff-Parkinson-White.

O verapamil é uma excelente medicação para reverter as taquiarritmias com QRS estreito (termina 60-90% dos episódios de taquicardia supraventricular paroxística em poucos minutos).

Diltiazem

Possui as mesmas indicações que o verapamil. Tem eficácia semelhante ao verapamil em terminar surtos de taquicardias supraventriculares paroxísticas.

Doses: "bolus" intravenoso de 0,25 mg/kg em 2 minutos. A infusão contínua de 10 mg/hora é útil no controle da resposta ventricular da fibrilação atrial ou flutter. A dose oral é de 180-360 mg/dia.

Adenosina

É um nucleosídeo endógeno e é indicado para o tratamento das arritmias supraventriculares: as taquicardia de reentrada no nóculo AV e de reentrada AV; útil em alguns casos de taquicardia atrial.

Interage com os receptores A1 das células cardíacas, ativando os canais de potássio, de forma semelhante à acetilcolina.

A meia-vida de eliminação é de 10 segundos. Os efeitos são antagonizados pelas xantinas e potencializados pelo dipiridamol.

Dose: "bolus" de 6 a 12 mg em 1-2 segundos; se não houver efeito, administrar outro "bolus" de 12 mg.

Em doses de até 12 mg, a adenosina termina com rapidez os episódios de taquicardia supraventricular paroxística, nas quais o nó AV faz parte do circuito das arritmias. A eficácia é semelhante àquela do verapamil, porém devido à sua vida curta, a droga tem se tornado de primeira escolha no tratamento dessas taquiarritmias (55).

Os efeitos colaterais mais comuns são "flushing", dispnéia e opressão torácica (geralmente duram menos de um minuto). Podem ocorrer bradiarritmias após a reversão da taquicardia.

Agentes β bloqueadores

São indicações de primeira escolha a síndrome do QT longo e as arritmias exercício-induzidas. Os efeitos eletrofisiológicos são devidos ao efeito anti-adrenérgico e efeitos devido à estabilização da membrana (tipo quinidina); os últimos provavelmente não têm importância clínica. São bastante eficazes em prevenir os episódios de taquicardia de reentrada nodal AV e para controlar a resposta ventricular no flutter e

fibrilação atriais. Frequentemente são associados a outros antiarrítmicos primários.

O esmolol é um agente cardioseletivo de meia-vida muito curta (9 minutos). É metabolizado por esterases eritrocitárias, não necessitando de ajustes nas insuficiências renal e hepática. É administrado nas doses de 500g/kg em um minuto (ataque) seguidos por 50-200g/kg/min de manutenção.

Ibutilida

Ibutilida é uma droga antiarrítmica nova, tipo III, de uso intravenoso, que prolonga a repolarização (prolongando o intervalo QT) através de um único mecanismo de ação (aumentando a corrente de sódio lenta e bloqueando a corrente retificadora lenta). O início da ação é rápido, com distribuição extensa extravascular e um "clearance" sistêmico elevado. A meia-vida de eliminação é de 3-6 horas, sendo convertida em vários metabólitos inativos.

A ibutilida é eficaz em terminar os surtos de flutter e fibrilação atriais; a capacidade em reverter o flutter atrial é maior que em relação à fibrilação atrial. Um estudo demonstrou a capacidade da ibutilida em reverter rapidamente a fibrilação e o flutter atriais (média de 19 minutos para a reversão); o efeito colateral mais freqüente foi a taquicardia ventricular polimórfica (56).

Pró-arritmia

A pró-arritmia é definida como o desenvolvimento de uma nova arritmia ou agravamento de uma arritmia pré-existente após a instituição de uma terapêutica antiarrítmica. O efeito pró-arrítmico pode ocorrer em vários tecidos cardíacos (Nó sinusal e átrios e ventrículos). O efeito pró-arrítmico mais importante é a morte súbita de origem cardíaca (57). Ensaios clínicos recentes evidenciaram aumento da mortalidade em pacientes após o infarto do miocárdio, que receberam encainida, flecainida, moricizine (1,2) e d-sotalol (53). Observou-se também aumento da mortalidade em pacientes que receberam quinidina para o tratamento da fibrilação atrial (12). No entanto a amiodarona reduziu a incidência de eventos arrítmicos nos pacientes após o infarto do miocárdio (31,32,33). Pacientes com extra-sístoles ventriculares ou taquicardia ventricular não-sustentada que passam a apresentar taquicardia ventricular sustentada ou incessante são exemplos de agravamento da arritmia com o uso do antiarrítmico, assim como pacientes com flutter ou fibrilação atriais em que a droga (exemplo, grupo I), ao reduzir a freqüência atrial, resulta em maior condução dos impulsos através do nó AV (58). O mecanismo mais comum de piora da arritmia devido à droga em circuitos de reentrada é a facilitação do bloqueio unidirecional. As drogas dos subgrupos IA e IC alentecem a condução intraventricular, facilitando a indução e manutenção das arritmias ventriculares (59).

As drogas podem induzir bradicardia ou assistolia provocando bloqueios sinoatrial, parada sinusal ou bloqueio AV (β bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, digitálico). As drogas do subgrupo IB podem suprimir os ritmos de escape juncionais ou ventriculares.

As drogas do subgrupo Ia e Ic alentecem a condução miocárdica sem prolongar a refratariedade, permitindo que um circuito de reentrada que estava latente se manifeste (exemplo: paciente com infarto do miocárdio antigo e extra-sístoles ventriculares desenvolve taquicardia ventricular sustentada após o uso de droga do tipo Ia ou Ic) (58,60). Uma droga antiarrítmica pode produzir um novo mecanismo arritmogênico: indução de pós-potenciais precoces pelas drogas dos grupos Ia e III (59,61), originando uma taquicardia ventricular polimórfica ou indução de pós-potenciais tardios no contexto da intoxicação digitálica.

No tratamento de taquicardias supraventriculares, episódios de pró-arritmias ventriculares ocorreram mais freqüentemente com a utilização da quinidina (72% dos casos) do que com as outras drogas (o "torsade de pointes" foi o evento pró-arrítmico mais freqüente); mais de 50% dos eventos ocorreram durante os três primeiros dias do tratamento ou logo após o aumento da dose de uma terapêutica crônica (62).

Os efeitos arritmogênicos dos fármacos podem se exacerbar nas seguintes situações: aumento da concentração sérica devido à interação com outras drogas e às doenças renais ou hepáticas; reação idiossincrática ao antiarrítmico; alterações eletrolíticas (potássio e magnésio); interações do antiarrítmico com o sistema nervoso autônomo ou entre o sistema nervoso autônomo e o coração; redução da performance miocárdica e do sistema vascular periférico pelo antiarrítmico. A incidência de eventos pró-arrítmicos em pacientes em tratamento para taquiarritmias ventriculares é de 8% (59).

Em suma, pode-se avaliar o risco de pró-arritmia em função do grau de disfunção ventricular, da presença e da gravidade da cardiopatia, do tipo da arritmia (mais freqüente no tratamento das taquiarritmias ventriculares) e das doses dos antiarrítmicos. Os médicos que tratam as arritmias cardíacas devem estar familiarizados com as drogas selecionadas, com o metabolismo, excreção e interações com os outros fármacos. Nos pacientes com doença cardíaca estrutural, o antiarrítmico deve ser iniciado em ambiente hospitalar sob monitoração eletrocardiográfica contínua; o paciente deve ser informado sobre os sinais e sintomas do agravamento ou surgimento de uma arritmia.

Abordagem do paciente com arritmia cardíaca

O tratamento das arritmias cardíacas está indicado apenas quando a arritmia for sintomática e/ou relacionada a um prognóstico reservado, estando o paciente sob o risco de eventos cardíacos. Deve-se

identificar e tratar importantes condições associadas como a isquemia miocárdica, a disfunção ventricular, os distúrbios eletrolíticos e ácido-base, as doenças sistêmicas. Avaliar periodicamente a função dos órgãos e sistemas envolvidos com a metabolização e excreção dos fármacos. Atentar para a questão do efeito pró-arrítmico e da interação medicamentosa. A escolha do antiarrítmico será feita de acordo com o tipo de arritmia, com as condições clínicas do paciente e dos resultados de exames específicos (Holter, estudo eletrofisiológico, testes autonômicos). A duração do tratamento deve ser avaliada para cada caso (tratamento a curto prazo ou crônico). Antes do início da terapêutica, uma reflexão deve ser feita sobre a melhor abordagem para cada caso, podendo-se optar pela modalidade não farmacológica em casos selecionados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406-412.*
2. *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 227-233.*
3. *The Sicilian Gambit: A New Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenesis Mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation 1991; 84: 1831-1851.*
4. *Shaw LM, Dohuty JV, Waxman HL, Josephson ME - The pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of varying the free fraction of disopyramide. Angiology 1987; 38: 192-197.*
5. *Somogyi A, Muirhead M - Pharmacokinetic interaction of cimetidine. Clin Pharmacokin 1987; 12: 231*
6. *Prustowsky EN, Kein GJ - Cardiac Arrhythmias: An Integrated Approach for The Clinician, 1st ed, McGraw-Hill, Inc Health professions Division, 1994, 361.*
7. *Atkinson AJ Jr, Ruo TI, Piergies AA - Comparison of the pharmacokinetic pharmacodynamic properties of procainamide and N-acetylprocainamide. Angiology 1988; 39: 655-667.*
8. *Grant AO Jr - On the mechanisms of action of antiarrhythmic agents. Am Heart J 1992; 123: 1130*
9. *Rangers S - Kinetic of use-dependent ventricular conduction slowing by antiarrhythmic drugs in humans. Circulation 1991; 83: 1987.*
10. *Hondeghem LM, Snyders DJ - Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go: Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. Circulation 1990; 81: 686.*
11. *Coen MG, Kevat S, Prowse MV, Ahern MJ - Two distinct quinidine induced rheumatic syndromes. Ann Intern Med 1988; 108 (3): 369-371.*
12. *Feld GK - Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? Circulation 1990; 82 (6) : 1932-1939.*
13. *Messerli FH: Cardiovascular Drug Therapy, 1st ed., New Orleans, W. B. Saunders Company, Hancourt Brace Jovanovich, Inc, 1988: 1206.*
14. *Bauman JL, Gallastegui J, Strasberg B: Long term Therapy with disopyramide phosphate: side effects and effectiveness. Am Heart J 1996; 111: 654.*
15. *Teichman SL, Ferrick A, Kim SG, Matos JA, , Waspe LE, Fisher JD - Disopyramide-pyridostigmine interaction: selective reversal of anticholinergic symptoms with preservation of antiarrhythmic effect. J Am Coll Cardiol 1987; 10 (3): 633-641.*
16. *Podrid PJ, Schoemberger A, Lown B: Congestive heart failure caused by oral disopyramide. N Engl J Med 1980; 302: 614-619.*
17. *Braunwald E: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed, Philadelphia, W B Saunders Company, 1997: 606.*
18. *ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction): J Am Coll Cardiol 1996; 28 (5): 1328-1428.*
19. *Teo KK, Yusuf S, Furberg CD - Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993; 270: 1589-1595.*

20. Hazinski MF, Cummins RO, Handbook of Emergency Cardiac Care for Healthcare Providers, ed 1996, Dallas, Texas: American Heart Association.
21. Tatsuda H, Okuda J, Kondoh M - Malignant hyperthermia caused by intravenous lidocaine for ventricular arrhythmia. *Ann Intern Med* 1992; 31: 1069.
22. Buchert E, Woosley RL: Clinical implications of variable antiarrhythmic drug metabolism. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 2.
23. Kein RC - Comparative efficacy of sotalol and class I antiarrhythmic agents in patients with ventricular tachycardia or fibrillation: results of the Electrophysiology Study versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Trial. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl H: 78-84.
24. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics- Drugs Affecting Renal and Cardiovascular Function 9th Ed, McGraw Hill Company 35.
25. Morganroth J, Anderson JL, Gientzkow GD - Classification by type of ventricular arrhythmia predicts frequency of adverse cardiac events from flecainide. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 607-615.
26. Crijns HJ, VanGelder IC, Lie KI - Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide therapy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1303-1306.
27. Rangers S, Talajic M, Lemery R, Roy D, Nattel S - Amplification of flecainide-induced ventricular conduction slowing by exercise. *Circulation* 1989; 79: 1000-1006.
28. Oates JA, Wood AJJ, Funck-Brentano C, Kroemer HK, Lee JT, Roden DM - Drug therapy - Propafenone. *N ENG J Med* 1990; 322 (8): 518-525.
29. Breithardt G, Borggrefe M, Wiebringhaus E, Seipel L Effect of propafenone in the Wolff-Parkinson-White Syndrome: Electrophysiologic findings and long term follow-up. *Am J Cardiol* 1984; 54: 29D-39D.
30. Singh BN - Expanding indications for the use of class III agents in patients at high risk for sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 887-900.
31. Cairns JA, Connolly ST, Roberts R - Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT): Rationale and Protocol. CAMIAT Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72: 87F.
32. Ceruzynski L - Secondary prevention after myocardial infarction with class III antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1993; 72 (16): 82F-86F.
33. Camm AJ, Juliana D, Janse G, Munoz A, Schwartz P, Simon P, et al : The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). EMIAT Investigators. *AM J Cardiol* 1993; 72 (16): 95F-98F.
34. Zaremski DG, Nolan PE Jr, Slack MK, Caruso AC - Empiric long-term amiodarone prophylaxis following myocardial infarction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153 (23): 2661-2667.
35. Talajic M, DE Roode MR, Nattel S - Comparative electrophysiologic effects of intravenous amiodarone and desethylamiodarone in dogs: evidence for clinical relevant activity of the metabolite. *Circulation* 1987; 75 (1): 265-271.
36. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA - Intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1190-1198.
37. Fain ES, Lee JT, Winkle RA - Effects of acute intravenous amiodarone and chronic oral amiodarone on defibrillation energy requirements. *Am Heart J* 1987; 114: 8-17.
38. Helmy I, Here JM, Gee G, Sharkey H, Malone P, Sauve MJ, et al : Use of intravenous amiodarone for emergency treatment of life-threatening ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12 (4): 1015-1022.
39. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Rubin AM, Smith L - Electrophysiologic testing in patients who respond acutely to intravenous amiodarone for incessant ventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1993; 125 (6): 1628-1632.
40. Schmidt A, Konig W, Binner L, Mayer U, Stauch M - Efficacy and safety of intravenous amiodarone in acute refractory arrhythmias. *Clin Cardiol* 1988; 11 (7): 481-485.
41. Schutzenberger W, Leisch F, Kerschner K, Harringer W, Herbinger W - Clinical efficacy of intravenous amiodarone in the short term treatment of recurrent sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Br Heart J* 1989; 62 (5): 367-371.
42. Ochi RP, Goldenberg IF, Almquist A, Pritzker M, Milstein S, Pedersen W - Intravenous amiodarone for the rapid treatment of life-threatening ventricular arrhythmias in critically ill patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64 (10): 599-603.

43. Williams ML, Woelfel A, Cascio WE, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR - Intravenous amiodarone during prolonged resuscitation from cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1989; 110 (10): 839-842.
44. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, Winkle RA, Platia EV, Chilson DA. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 67-75.
45. Scheinman MM, Levine JH, Cannon DS, Friehling T, Kopelman HA, Chilson DA - Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1995; 92 (11): 3154-3155.
46. Kowey PR, Levine JH, Herre JM, Pacifico A, Lindsay BD, Plumb VJ et al - *Circulation* 1995; 92 (11): 3255-3263.
47. Hohnloser SH, kleingenheben T, Singh BN - Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529-535.
48. Wilson JS, Podrid PJ - Side effects of amiodarone. *Am Heart J* 1991; 121: 158-171.
49. Mostow - *J Am Coll Cardiol* 1984; 4 (1): 97-104.
50. The CASCADE Investigators - Randomized Antiarrhythmic Drug Therapy in Survivors of Cardiac Arrest (the CASCADE Study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-287.
51. Moss JM, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al - Improved Survival With An Implanted Defibrillator In Patients With Coronary Artery Disease At High Risk For Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
52. Cardiovascular News: NHLBI Stops Arrhythmia Study: Implantable Cardiac Defibrillators Reduce Deaths. *Circulation* 1997; 95 (11): 2465.
53. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H, Friedman PL, Mcneil DJ, Pauls JF, et al - Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
54. Garan H - A perspective on the ESVEM trial current knowledge: sotalol should not be the first-line agent in the management of ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 38 (6): 455-456.
55. Di Marco JP, Miles W, Akhtar M, Milstein S, Sharma AD, Platia E, et al - Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. Assessment in placebo-controlled, multicenter trials. The Adenosine for PSVT Study Group. *Ann Intern Med* 1990; 113: 104-110.
56. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC, Meissner MS, et al - Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-136.
57. Skanes ac, Green MS - What have clinical trials taught us about proarrhythmia? *Can J Cardiol* 1996; 12 Suppl B 20B-26B.
58. Roden DM - Ionic mechanisms for prolongation of refractoriness and their proarrhythmic and antiarrhythmic correlates. *Am J Cardiol* 1996; 78 (4A): 12-16.
59. Wellens HJJ, Smeets JL, Vos M, Gorgels AP - Antiarrhythmic drug treatment: need for continuous vigilance. *Br Heart J* 1992; 67: 25-33.
60. Hohnloser SH, Singh BN - Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 920-936.
61. Adamantidis MM - Mechanisms of action of class III anti-arrhythmia agents. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 8: 33-40.
62. Prysowsky EN - inpatient versus outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapy for patients with supraventricular tachycardia. *Clin Cardiol* 1994; 17 (Suppl 2) 117-10.

Suporte Circulatório: Balão de Contra-pulsção Aórtico (B.I.A)

Arnaldo Rabischoffsk

Médico da UTI do Hospital Pró-Cardíaco

I- INTRODUÇÃO

Apesar de todos os recursos farmacológicos disponíveis na atualidade, o choque cardiogênico secundário ao Infarto Agudo do Miocárdio é uma condição altamente letal.

Também apresentam altas taxas de mortalidade os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca que tenham grave disfunção ventricular esquerda, lesão de tronco de coronária esquerda ou que apresentem dificuldade na saída da circulação extracorpórea.

Tais situações abriram um campo altamente fértil para o desenvolvimento de técnicas que pudessem suportar a vida, enquanto o coração se recupera.

Por suporte circulatório entende-se qualquer medida auxiliar temporária para manutenção das condições circulatórias essenciais ao organismo.

A circulação extracorpórea, com by-pass cardiopulmonar total, é uma forma de suporte da vida durante a paralisação temporária dos pulmões e de todo o coração.

Nas condições em que se consegue precisar o distúrbio primário da falência cardíaca, o suporte seletivo pode estar indicado. Assim sendo, temos a assistência circulatória direita (para o ventrículo direito) e a assistência circulatória esquerda (para o ventrículo esquerdo).

O balão de contra-pulsção aórtico é uma forma de suporte parcial empregado para o ventrículo esquerdo. Kantrowitz, em 1953, foi o primeiro a idealizar os conceitos da contra-pulsção(1,2) e, em 1962, Clauss e cols usaram uma bomba extracorpórea que retirava sangue na sístole e o reinfundia durante a diástole. Apesar dos ganhos hemodinâmicos, ocorria uma grande hemólise (3). Mouloupoulos em 1962 idealizou o primeiro BIA semelhante ao usado nos dias de hoje(4). Este era um balão de látex, sincronizado com o eletrocardiograma (ECG), de modo a insuflar com gás carbônico durante a diástole, aumentando o fluxo coronariano e não causando a temida hemólise. Em 1967, Kantrowitz adaptou a idéia de Mouloupoulos e a usou em 2 pacientes com choque cardiogênico. Um

dos pacientes faleceu por taquicardia ventricular e o outro sobreviveu(5).

Nos dias de hoje contamos com balões feitos de uma fina película de poliuretano e com ótima capacidade de estiramento e retração, além de pouca capacidade trombogênica. O balão possui um corpo mais largo e extremidades afuniladas.

Os propulsores do BIA atuais são de fácil manuseio e com capacidade de funcionamento até mesmo em condições de acentuada taquicardia. Fazem a sincronização automática com o ECG ou com a curva de pressão. Apenas o ajuste fino por parte do médico faz-se necessário. Os enchimentos inicial e posterior do BIA com gás também são feitos automaticamente.

Os aparelhos são basicamente sincronizados pelo traçado eletrocardiográfico captado ou pela curva de pressão. Destes, o ECG é a melhor forma de sincronização.

Desta maneira, o BIA insufla na diástole, aumentando o enchimento coronariano, que ocorre predominantemente nesta fase do ciclo cardíaco, melhorando a isquemia cardíaca. Desinsufla no início da sístole, conseqüentemente aumentando o débito cardíaco pela momentânea diminuição da pré-carga.

O balão deve ser enchido com gases leves, solúveis no sangue e incapazes de causar embolia gasosa em caso de rotura do balão. Os gases Hélio e Carbônico possuem estas propriedades, com vantagens para o Hélio, mais freqüentemente utilizado.

II- FINALIDADE

O BIA melhora o desempenho do ventrículo esquerdo através do aumento da perfusão coronariana e da diminuição do consumo de oxigênio. Ao contrário de outras formas de assistência circulatória, o BIA não é capaz de gerar débito cardíaco independente do coração. O que ele faz é aumentar indiretamente o débito cardíaco levando a melhora nas perfusões cerebral e esplâncnica. Para ser eficaz deve existir um índice cardíaco mínimo de 1,2 a 1,4 l/m/m².

Enquanto este suporte é dado, medidas cirúrgicas, por angioplastia ou farmacológicas, devem ser instituídas a fim de reverter a condição de choque. Com a melhora, o paciente pode ser liberado da contrapulsção.

III- SÍTIOS E NOÇÕES PARA INTRODUÇÃO DO BIA

Classicamente o BIA é introduzido através da artéria femoral por punção ou por dissecação.

Em raras ocasiões, quando as artérias dos membros inferiores são tão doentes que não permitem a introdução por esta via, e se o paciente estiver sendo submetido a cirurgia cardíaca, pode-se introduzir o dispositivo pela aorta ascendente. Obviamente, uma nova toraco-

tomia é necessária para posterior retirada do balão. Pode ser passado à beira do leito ou com o auxílio da fluoroscopia. O cateter deve ficar na aorta descendente, com a sua ponta logo abaixo da artéria subclávia esquerda (Fig 1). A presença de pulso na artéria radial esquerda assegura não estar havendo oclusão da artéria subclávia, que pode acontecer quando o cateter estiver excessivamente alto.

Sincronizada ao ciclo cardíaco, a insuflação se inicia no momento em que a valva aórtica se fecha (início da diástole) na chamada incisura dicrótica da curva de pressão arterial (Fig 2). Permanece insuflado durante toda a diástole, com conseqüente aumento do fluxo coronariano.

A desinsuflação ocorre imediatamente antes da sístole ventricular esquerda. O coração ao fazer sua ejeção de sangue não encontra resistência causada por um BIA ainda insuflado (Fig 3).

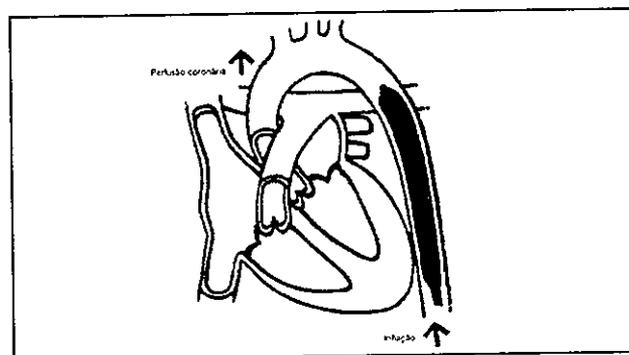


FIGURA 1
Observar o correto posicionamento do balão na Aorta Descendente, logo abaixo da subclávia esquerda.

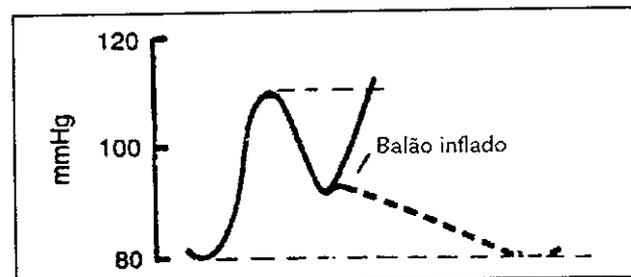


FIGURA 2
Curva de pressão da Aorta. A incisura dicrótica marca o momento de fechamento da válvula aórtica, início da diástole. Neste momento o balão começa a se encher.

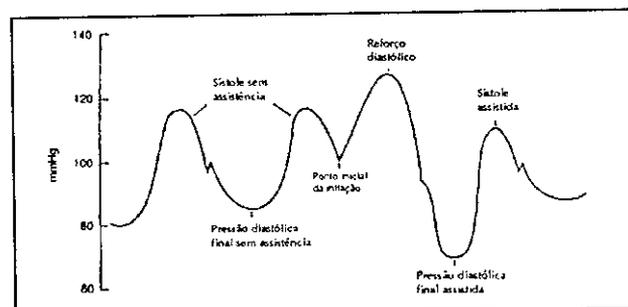


FIGURA 3
Com o balão programado em 2:1, observa-se o tempo correto.

IV- INDICAÇÕES (PODEM SER ABSOLUTAS OU RELATIVAS)

- Angina instável refratária
- Choque cardiogênico
- Desmame da circulação extracorporea.
- Arritmia cardíaca refratária e de origem isquêmica
- Complicações do infarto - Comunicação Interventricular (CIV), Insuficiência Mitral.
- Insuficiência Mitral Aguda não isquêmica.
- Cirurgia não cardíaca, em paciente com grave disfunção ventricular esquerda.
- Angioplastia coronariana de alto risco.
- Insuficiência ventricular esquerda refratária.
- Pós-angioplastia no IAM - PTCA primária.

V- CONTRA-INDICAÇÕES.

- Doença arterial periférica grave dos membros inferiores.
- Regurgitação aórtica de grau moderado ou severo.
- Presença de enxerto na aorta abdominal ou torácica, que tenha sido implantado antes de 3-6 meses.
- Distúrbio da coagulação - contra-indicação relativa.
- Dissecção aórtica.
- Doença ateromatosa extensa da Aorta descendente.

VI- MATERIAL NECESSÁRIO

- Checar o manômetro da bala de Hélio.
- Eletrodos para obtenção de traçado eletrocardiográfico no aparelho do balão. Um bom registro é fundamental para um bom desempenho.
- Campo cirúrgico do tamanho que cubra todo o paciente, pois o cateter guia possui 1,50 m. De preferência um campo único, que possua duas janelas a fim de que ambas artérias femurais possam ser acessadas, se necessário.
- Seringa, agulhas e anestésico.
- Cuba rim estéril, com soro fisiológico.
- Kit de pressão pronto para ser conectado ao sistema no lúmen do balão que mede a pressão intra-arterial. Deve-se ter um grande cuidado na montagem do circuito, de modo que não haja ar no mesmo. A pressão arterial é medida na aorta descendente proximal e, portanto, um flush de ar pode alcançar a carótida esquerda causando embolia cerebral.
- Bisturi para uma pequena incisão na pele e fascias mais superficiais.
- Kit do balão, composto de 2 unidades. A primeira, com a agulha de punção, 2 guias (1 de reserva), dilatadores e uma bainha. A outra unidade com o balão propriamente dito, que deve ser de volume relacionado à superfície corpórea. No adulto os volumes são 34, 40 e 50 cc. Pacientes com estatura

menor do que 1,64m devem receber o BIA número 34. Entre 1,64 e 1,83 m o BIA 40 e acima de 1,83 o BIA 50.

VII- TÉCNICA E EVOLUÇÃO DO PROCEDIMENTO

O procedimento pode ser feito à beira do leito. Sempre que possível deve-se dar preferência à passagem e posicionamento do BIA pela radioscopia. O ecocardiograma pode auxiliar no posicionamento (6). O profissional de enfermagem faz a antisepsia inicial com solução de Chlorohex.

De preferência dois médicos devem participar do procedimento.

Após extensa antisepsia dos dois membros inferiores com Povidine tópico, os campos cirúrgicos são colocados.

Faz-se anestesia local com xilocaína. Uma lâmina de bisturi incisa a pele. Através desta incisão, serão introduzidos a agulha de punção e, posteriormente, o próprio balão.

O acesso à artéria femoral comum deve ser abaixo do ligamento inguinal e o cateter guia deve ser introduzido de maneira suave, sem resistência.

Uma bacia com soro fisiológico deve estar em campo para lubrificar o guia com uma gaze úmida, assegurando assim um melhor deslizamento dos dilatadores e a retirada de coágulos.

Dois dilatadores, de tamanhos diferentes, são passados e, a seguir, é a vez do cateter balão. Uma introdução suave do balão assegura uma passagem sem a bainha.

O cateter balão sem a bainha é menos obstrutivo, reduzindo as complicações vasculares.

A qualquer sinal de dificuldade de introdução sem a bainha, deve-se introduzir a bainha como via para a introdução do BIA.

Conectar o cateter ao aparelho.

Iniciar a infusão de Heparina após uma dose de bolus inicial de 5000 unidades. A seguir, infusão contínua de heparina de maneira a deixar o PTT cerca de 2 vezes o basal.

VIII- FUNCIONAMENTO

Aperta-se a tecla de enchimento do aparelho do BIA. Após o cateter estar cheio de gás, começa-se então a ciclá-lo.

Uma outra tecla de volume do balão deve estar 100% preenchida, exceto no caso de haver sido colocado um balão maior do que o recomendado para aquele paciente. Neste caso, deixa-se um menor volume no balão.

Não é aconselhável deixar o balão sem ciclar por bastante tempo pela possibilidade de aderência de coágulos.

Para se fazer o ajuste fino do BIA, coloca-se na forma de 2 para 1, ou seja, em cada dois ciclos cardíacos uma assistência do aparelho do BIA. Procura-se fazer com que ele cicle junto a incisura dicrotica da aorta e desinsufle imediatamente antes da sístole ventricular.

O sincronismo não otimizado leva a um funcionamento em que não se extrai todo potencial de melhora hemodinâmica que este suporte pode oferecer. As figuras 4 e 5 ilustram formas incorretas de funcionamento.

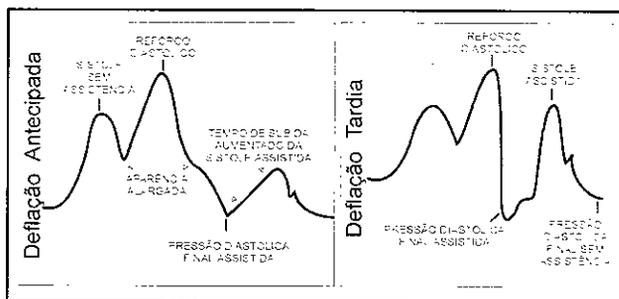


FIGURA 4

No lado esquerdo da figura, observa-se uma desinsuflação tardia, com o balão permanecendo cheio durante o início da sístole. No lado direito da figura, o balão desinsuflou precocemente, antes do início da sístole.

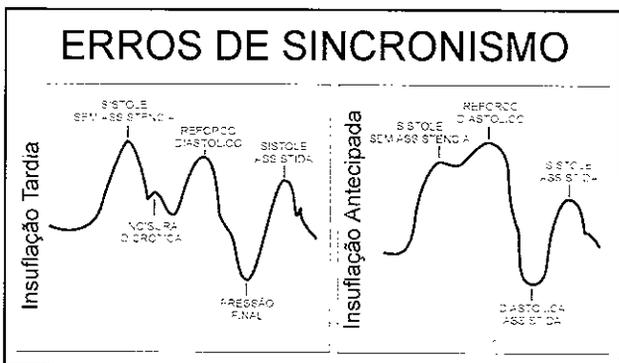


FIGURA 5

No lado esquerdo da figura, observa-se que o balão iniciou sua insuflação bem depois da incisura dicrotica (fechamento da v.aórtica). No lado direito da figura, nota-se que o balão insuflou durante a sístole ventricular, ainda quando a válvula aórtica estava aberta, oferecendo uma resistência à ejeção do VE.

IX- CUIDADOS

Devem ser checados periodicamente os pulsos do membro inferior. Quando não estiverem presentes, então utiliza-se o Doppler. Os aparelhos mais modernos possuem um aparelho de Doppler acoplado.

Ao primeiro sinal de isquemia, deve-se consultar o cirurgião vascular. A retirada do cateter, na maioria das vezes, resolve a isquemia. Em algumas ocasiões a abordagem cirúrgica faz-se necessária a fim de restabelecer o fluxo arterial.

X- DESMAME

Após a melhora ou recuperação clínica e hemodinâmica, inicia-se o processo de desmame do suporte. Basicamente existem 2 formas de fazê-lo. A primeira é a diminuição progressiva da frequência de disparo do BIA 2:1 até 3:1 por 6 horas. A segunda é a redução progressiva do volume do balão.

A aceitação ou não do desmame se manifesta rapidamente.

Monitoriza-se o desmame pelos dados hemodinâmicos (basicamente, índice cardíaco, pressão capilar pulmonar e saturação venosa mista) e do ecocardiograma. Neste último, procura-se observar se ocorre dilatação do ventrículo esquerdo maior do que 20% de suas dimensões.

XI- RETIRADA DO BIA

Suspender a infusão da Heparina.

Após o retorno do PTT ao normal então pode-se retirar o cateter.

Com uma seringa de 50 ml fazer uma pressão negativa no balão durante a sua retirada.

Caso o balão tenha sido introduzido através da bainha, nunca tentar retirar o cateter através dela; retirar o conjunto simultaneamente.

Deixar um pequeno sangramento anterógrado e retrógrado pela artéria femoral.

A seguir, fazer uma compressão local ininterrupta, por pelo menos 30 a 45 minutos.

A nossa rotina tem sido a de colocar um oxímetro nas extremidades da perna e a compressão através de um compressor mecânico, um pouco acima do sítio de punção.

XII- COMPLICAÇÕES

Felizmente, nas mãos de um operador experiente, o índice de complicações é menor do que 5%.

As complicações mais freqüentes em ordem de ocorrência são: isquemia dos membros inferiores, trombocitopenia, isquemia renal e mesentérica (quando o cateter fica posicionado muito baixo), lesão da aorta, AVC e paraplegia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kantrowitz A, Mckinnon WM: *The experimental use of the diaphragm as an auxiliary myocardium. Surg Forum 1953; 9:266.*
- 2- Kantrowitz A: *Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. Surgery 1969; 34:678.*

- 3- Clauss RH, Birtwell C. Assisted circulation.I. The arterial counterpulsation. *J. Thorac Cardiovasc Surg*41:447, 1961.
- 4- Mouloupoulos SD, Topaz S, Kolff WJ: Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta - a mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart J* 63:669. 1962.
- 5- Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, et al: Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 203:135, 1968.
- 6- Shanewise JS; Sadel SM. Intraoperative transesophageal echocardiography to assist the insertion and positioning of the intraaortic balloon pump. *Anesth Analg, Sep 1994, 79(3) p 577-80.*

- 7- R.Erbel, B.K Khandheria, R. Brennecke. *Transesophageal Echocardiography. A new Window two the Heart.*

LIVROS E TEXTOS RECOMENDADOS

- Shoemaker, Ayres, Grenvik, Holbrook. Textbook of Critical Care.
- James M Rippe. Intensive Care Medicine.
- Civetta, Taylor, Kirby. Critical Care.
- Kirklin, Barrat, Bouyes. Cardiac Surgery.

Miocardite como Manifestação Inicial da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

Myocarditis as the First Manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome

Marco Antônio Copello, Fábio Theóphilo Damas, Isaac M. Roitman, Maria Luiza Meire Alves, Eliane Mendonça Mansur, Luiz Sergio Erthal Espírito Santo, Manoel Maurício Chaves, Marciano Almeida Carvalho.

Hospital dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro.

PALAVRAS - CHAVE

miocardite, síndrome da imunodeficiência adquirida - S.I.D.A.

RESUMO

O envolvimento cardíaco ocorre em 25% a 50% dos pacientes com S.I.D.A., quando analisados por ecocardiografia, biópsia miocárdica ou necrópsia. As manifestações clínicas afetam 10% dos pacientes, sendo a insuficiência cardíaca a mais freqüente.

Descreveremos a evolução de um paciente que tinha teste positivo para H.I.V. e miocardite como a primeira manifestação clínica da doença - a miocardite estava associada com arritmias complexas e bloqueio atrioventricular, havendo necessidade de implante de um marcapasso definitivo.

KEYWORD

myocarditis, acquired immunodeficiency syndrome - A.I.D.S.

SUMMARY

Cardiac involvement occurs in 25% to 50% of A.I.D.S. patients when analysed by echocardiography, myocardial biopsy or necropsy. Clinical manifestations affects 10% of the patients, the most frequent being cardiac insuficiency.

We discribe the evolution of a patient that had a positive H.I.V test, and myocarditis as the first clinical manifestation of disease - the myocarditis was associated with complex arrhythmias and total A.V. block, that required a definitive pacemaker.

INTRODUÇÃO

Com o relato dos primeiros casos de S.I.D.A. (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida), acreditava-se que o coração fosse um órgão relativamente poupado das infecções oportunistas e neoplasias relacionadas à imunodeficiência severa, que caracterizam a doença. O envolvimento pericárdico, embora raro, era a forma de comprometimento cardíaco existente na literatura (5). À medida que o número de casos da S.I.D.A. aumentou drasticamente, constatou-se que a impressão inicial era errônea. Sabe-se hoje que 25 a 50% dos pacientes com S.I.D.A. apresentam algum grau de comprometimento cardíaco à luz da ecocardiografia, biópsia endomiocárdica ou estudos de necrópsia (3,5,8,9,10,15); no entanto apenas 10% desses pacientes apresentam manifestações clínicas detectáveis, das quais a mais freqüente é a insuficiência cardíaca (3,4,12). Pode ser que em muitos casos em que ocorra o envolvimento cardíaco, os sintomas inespecíficos do tipo dispnéia; cansaço; apatia; edema estejam sendo atribuídos indevidamente a comprometimento de outros órgãos mais tradicionalmente envolvidos, como os pulmões, por exemplo.

O objetivo do relato do caso foi chamar a atenção para a possibilidade cada vez mais freqüente de envolvimento cardíaco na S.I.D.A., que provavelmente ainda é subestimada em nosso meio.

RELATO DO CASO

Homem, 28 anos; negro; dançarino; natural de M.G. (São João Del Rei). Internado no H.S.E. (R.J.) por episódios de síncope, havia também edema de membros inferiores e face, que posteriormente tornou-se generalizado, e dispnéia progressiva em até pequenos esforços. Homossexual, negava uso de drogas endovenosas ilícitas ou hemotransfusão. História Patológica Progressiva e História Familiar sem dados de relevância clínica. Ao exame físico, encontrava-se hipocorado (+/+4); micropoliadenomegalia cervical bilateral, má distribuição hídrica acentuada, ritmo cardíaco irregular com extrassístoles freqüentes, presença de B3, bulhas cardíacas hipofonéticas, turgência jugular a 90 graus, pulso filiforme, PA=100 x 50 mmHg, FC=70 bpm, edema com cacifo em membros inferiores (+4/+6), taquidispnéia, estertoração em base pulmonar bilateral, hepatomegalia palpável a 10 cm do rebordo costal direito. A avaliação inicial mostrava E.C.G. com padrão de B.R.E. de terceiro grau mais B.A.V. de segundo grau Mobitz tipo II (fig.1); Rx de tórax com moderado aumento da área cardíaca (fig.2); ecocardiograma com aumento de 4 cavidades, discreto derrame pericárdico posterior e anterior, hipocontratilidade de ventrículo direito, hipocinesia infero-posterior (fig.3 e 4); exames de bioquímica nor-

mais; hemograma com hematócrito= 39%, VHS=12 mm, leucócitos totais=4.200 cel/mm³ (bastões=2%, segmentados=52%, linfócitos=40%, monócitos=6%); coagulograma normal; enzimas cardíacas com CPK=10792 U/l, CKMb=105 U/l, LDH=2.480 U/l, TGO=880 U/l, TGP=225 U/l; E.A.S. normal e E.P.F. negativo; sorologia para doença de Chagas e sífilis negativos; anti - H.I.V. 1 e 2 (E.L.I.S.A.) positivo em duas amostras; sorologia para toxoplasmose e CMV positivas (IgG). A avaliação do serviço de D.I.P. (Doenças Infecto-Parasitárias) solicitou o exame imunofenotipagem linfocitária que mostrou CD4 inferior a 50 cel/mm³, caracterizando avançada imunossupressão.

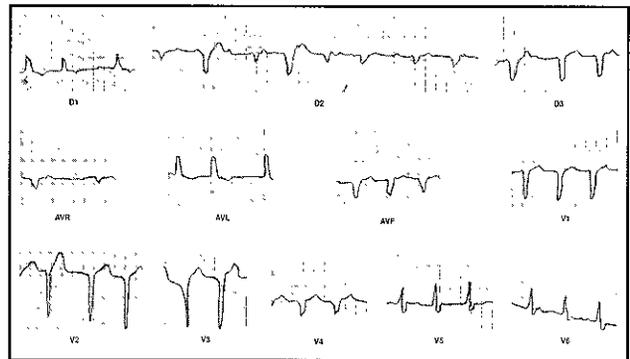


Figura 1
E.C.G. (07/01/94)
D.R.S., 28 anos, masculino

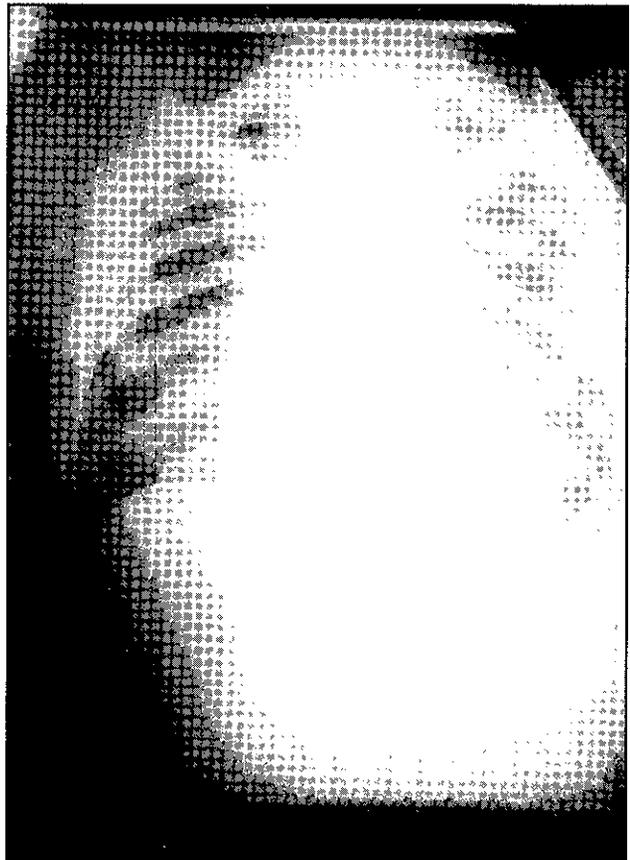


Figura 2

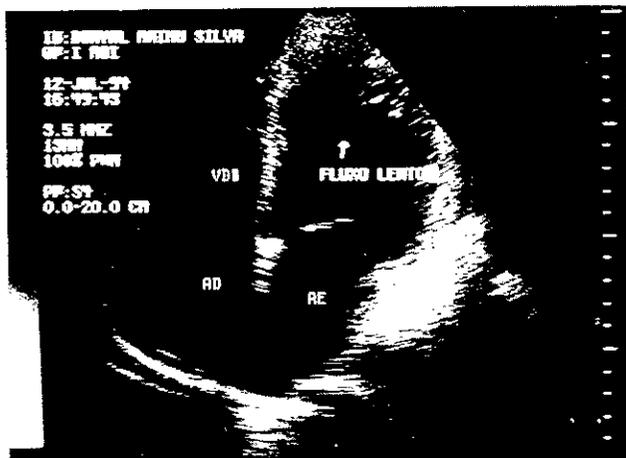


Figura 3

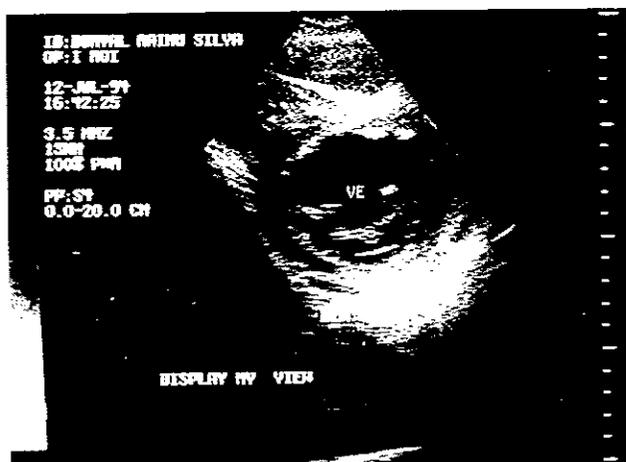


Figura 4

A terapêutica medicamentosa instituída foi digital, diuréticos de alça, inibidor da E.C.A., restrição hidrosalina, reposição oral de potássio, oxigenoterapia, profilaxia de tromboembolismo pulmonar e de lesão aguda de mucosa digestiva.

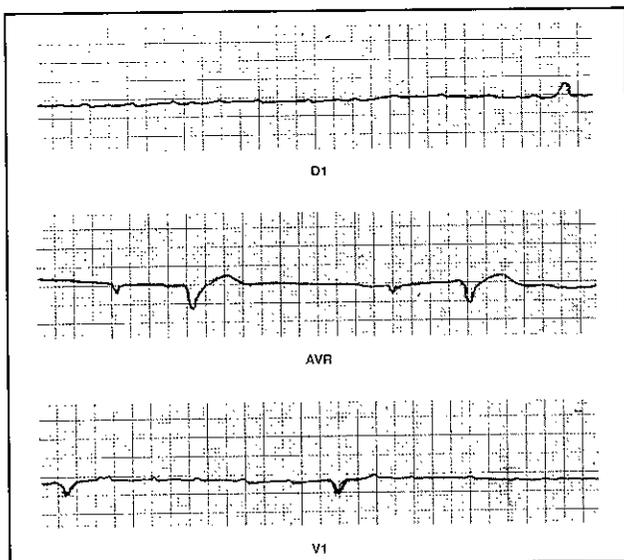


Figura 5
E.C.G (15/05/94)
D.R.S, 28 anos, masculino

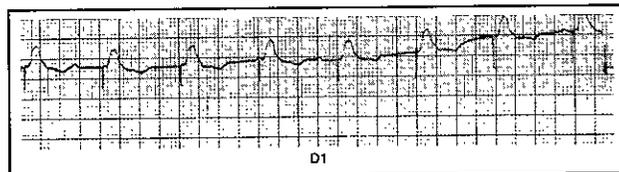


Figura 6
E.C.G. (18/06/94)
D.R.S., 28 anos masculino

Houve resposta parcial da insuficiência cardíaca ao tratamento instituído, mantendo, no entanto, extrasístoles ventriculares freqüentes e distúrbios de condução variáveis, que culminaram com bloqueio A.V. total com freqüência cardíaca baixa e instabilidade hemodinâmica, sendo necessária a instalação de marcapasso provisório, que apesar de ser realizado em laboratório de hemodinâmica sob fluoroscopia, transcorreu com grande dificuldade técnica. O marcapasso apresentou falha de sensibilidade e comando, levando a sua retirada. A partir desta data, evoluiu com períodos prolongados de assistolia associada a crises de Stoke Adams, sendo iniciado corticoterapia (metilprednisolona 1,0g IV/dia) e salbutamol (2,0 mg de 6/6h). Houve melhora hemodinâmica em curto prazo, com aumento da pressão arterial e freqüência cardíaca. Foi retirado salbutamol e mantido corticoterapia oral com prednisona 60 mg/dia. Evoluiu com diversos episódios de bradicardia e períodos de assistolia prolongados que provocaram episódios de crise convulsiva (fig.5), tendo sido instalado de urgência um marcapasso provisório na Unidade Coronariana, sendo que, desta vez, sem apresentar problemas quanto à estimulação ventricular (fig.6). Houve melhora clínica progressiva. Instalado marcapasso definitivo, evoluiu com compensação da insuficiência cardíaca, obtendo alta hospitalar.

DISCUSSÃO

Trata-se de paciente jovem, sem cardiopatia prévia, que iniciou quadro clássico de insuficiência cardíaca associado a uma miopatia difusa, com grande elevação de enzimas musculares e importante distúrbio de condução cardíaca. Ecocardiograma mostrava disfunção ventricular difusa com aumento das 4 cavidades.

A instalação aguda do comprometimento da função ventricular, associado aos importantes e variáveis distúrbios do sistema de condução ventricular, nos levaram ao diagnóstico clínico de miocardite. A positividade no exame H.I.V. num paciente com miocardite conduz o diagnóstico a um variado espectro de possibilidades etiológicas que inclui o próprio vírus da imunodeficiência humana e outras infecções oportunistas, como o *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, complexo M.A.I.; *Cryptococcus neoformans*, *Candida s.p.*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioidomycose s.p.*, *Toxoplasma gondii*, *Herpes simplex*, *C.M.V.* e os demais vírus

como o COXSACKIE e ECHOVIRUS (3,14).

O comprometimento do estado geral, associado ao comportamento agressivo da miocardite, o surgimento de candidíase oral e o resultado de anergia nos testes de sensibilidade cutânea (tricoftina; candidina; histoplasmina) e PPD, todos esses dados já falavam a favor de imunossupressão acentuada, sugerindo já termos ultrapassado a barreira do paciente H.I.V. positivo para o estágio de S.I.D.A. propriamente dito. Tal impressão foi confirmada pelo resultado da imunofenotipagem linfocitária que caracterizou imunodepressão em estágios terminais ($CD4 < 50 \text{ cel/mm}^3$).

As sorologias no paciente aidético têm valor limitado na caracterização diagnóstica, uma vez que, na maioria dos casos, o que ocorre é a reativação de uma infecção latente e não infecção aguda. Outros exames que poderiam ajudar na caracterização etiológica da miocardite seriam a cintigrafia miocárdica e a biópsia endomiocárdica (B.E.M.). O exame cintigráfico pode mostrar áreas de comprometimento inflamatório e orientar o sítio para a realização da B.E.M. (13). Mesmo com a realização do estudo histológico, a capacidade de caracterização diagnóstica é baixa, em torno de 20% (5). A baixa sensibilidade torna o procedimento de valor questionável. Uma B.E.M. negativa não exclui o diagnóstico de MIOCARDITE (3). A única maneira de termos o diagnóstico de certeza se dá através da verificação histológica da infiltração inflamatória e agressão direta ao miócito (3). Os achados histopatológicos são inespecíficos na maioria das vezes, exceto para alguns poucos casos em que parasitos ou granulomas são evidenciados (11). Devido ao baixo número de leucócitos no paciente com S.I.D.A., muitas vezes o infiltrado inflamatório é pobre, dificultando o diagnóstico de miocardite (13). À luz dos estudos de necrópsia, a miocardite é um achado comum no paciente com S.I.D.A. (50%) (5).

No caso em questão, não houve uma comprovação histopatológica do diagnóstico clínico, todavia, pelo acúmulo de evidências, parece não haver dúvidas quanto ao diagnóstico de miocardite. Igualmente não houve caracterização etiológica, situação esta comum, onde mesmo nos centros de maior capacidade intervencionista os resultados ficam abaixo de 20% (5,13).

Até hoje não se conseguiu comprovar o benefício da imunossupressão (corticoide e/ou quimioterápico) em relação ao tratamento convencional isolado da insuficiência cardíaca na miocardite. Sabe-se que os imunodepressores numa fase inicial (durante período inflamatório ativo que costuma durar 15 dias) tende a aumentar a mortalidade e morbidade. No caso relatado, a corticoterapia foi iniciada diante de um quadro dramático de instabilidade hemodinâmica e a impressão foi a de que de forma direta, através da redução do edema do tecido de condução e da inflamação, ou de forma indireta, através da facilitação do implante do marcapasso num endocárdio menos comprometido, houve possibilidade do melhor controle do distúrbio de condução e da insuficiência cardíaca. O paciente parece ter se beneficiado da corticoterapia, no entanto a evolução favorável não nos permite considerar que esta abordagem seja a mais eficiente, devendo cada caso ser individualizado, analisando riscos e benefícios. O implante do marcapasso definitivo, além do aspecto ético que suscita por se tratar de paciente em estágio de imunossupressão terminal, foi o "fiel da balança" para a compensação hemodinâmica e estabilização clínica, possibilitando a alta hospitalar. Chama a atenção o comportamento extremamente agressivo da miocardite, caracterizado pelo intenso e prolongado distúrbio de condução associado à insuficiência cardíaca grave e refratária e à intensa e persistente elevação enzimática (tabela 1), denotando contínuo processo de agressão ao miócito. Após a introdução da corticoterapia, houve progressiva normalização da curva enzimática associada a uma melhora clínica geral.

O melhor conhecimento das infecções oportunistas e neoplasias que acompanham a S.I.D.A., associado à introdução de novos agentes anti-retrovirais, tem melhorado o perfil de sobrevivência dos portadores desta síndrome. Este fato cria uma expectativa de aumento progressivo do número de casos de acometimento cardíaco nesta doença, que hoje estima-se encontrar-se em torno de 5.000 casos ao ano nos E.U.A. (5,11). A cardiopatia já é causa de morte em 6% dos pacientes com S.I.D.A., 1/3 destas por insuficiência cardíaca congestiva (7,12). O achado de disfunção ventricular esquerda isolada ao ecocardiograma por si só não traz consigo um mau prognóstico. Em muitos desses

CURVA ENZIMÁTICA

	04/2	07/2	21/2	17/3	08/4	12/4	18/4	26/4	17/5	25/5	05/6	10/6	20/6	30/6
CPK	-	10792	165	210	1240	964	1490	-	223	173	37	125	89	37
CKMb	-	105	14	19	121	93	145	-	-	10	5	16	4	4
LDH	2625	2480	1220	324	561	515	745	-	495	221	468	240	360	-
TGO	251	880	381	-	83	77	216	199	168	-	-	-	-	-
TGP	204	225	97	-	28	31	103	71	182	-	-	-	-	-

casos ocorre regressão do processo, porém a persistência da disfunção ventricular esquerda está relacionada a morbimortalidade elevada (2). A cardiomiopatia dilatada estabelecida traz consigo um mau prognóstico com o óbito ocorrendo em 50% dos casos, em 6 meses de evolução (5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wayne W. Grody, Lorna Cheng, William Lewis - Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J. Cardiol* 1990; 66: 203-206.
2. Daniel G. Blanchard, Carol Hagenhoff et. al. - Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (H.I.V.) infected individuals: a serial echocardiographic study. *JACC* 1991; 17: 1270-6.
3. Braunwald E. - *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 4th edition, WB Saunders 1992.
4. Louis J. Acierno, MD FACC - Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (A.I.D.S.): a review. *JACC* 1989; 13: 1144-54.
5. Sanjay Kaul MD, Michael C. Fishbein MD, Robert J. Siegel MD - Cardiac manifestation of acquired immune deficiency syndrome: a 1991 update. *AHJ* 1991; 122: 535-544.
6. Stefano de Castro MD, Giulia D' Amati MD et al. - Frequency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. *JACC* 1994; 24: 1018-24.
7. Ira S. Cohen MD, David W. Anderson MD PhD et. al. - Congestive Cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England Journal of Medicine*. rept.4 1986.
8. Warren S. Levy MD, P. Jacob Varghese MD et. al. - Myocarditis diagnosed by endomyocardial biopsy in human immunodeficiency virus infection with cardiac dysfunction. *The American Journal of Cardiology*, september 15 1988: 658-659.
9. William Lewis - A.I.D.S.: cardiac findings from 115 autopsies. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1989; 3: 207-215.
10. David W. Anderson MD PhD, Renv Virmani MD FACC et. al. - Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *JACC* 1988; 11;4: 792-799.
11. Neil L. Coplan MD, Michael S. Brund MD. - Acquired Immunodeficiency syndrome and heart disease: the present and the future. *American Heart Journal* 1989; 117;5: 1175-1177.
12. Ahvie Herskowitz MD, David Vlahov PhD et. al. - Prevalence and incidence of left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J. Cardiol* 1993; 71: 955-958.
13. Ahvie Herskowitz MD, Tzyy Choouwu MD PhD et. al. - Myocarditis and cardotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late stage infection with human immunodeficiency virus. *JACC* 1994; 24: 1025-32.
14. W.E. Beshorner, K. Baughman et. al. - H.I.V. - Associated myocarditis. *American Journal of Pathology* 1990; 137; 6.
15. Ronald B. Himelman MD, William S. Chung MD et. al. - Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection: a two dimensional echocardiographic study. *JACC* 1989; 13; 5: 1030-6.

OBS: Os eletrocardiogramas que ilustram este artigo foram retocados manualmente.

“Distribuição Gaussiana e Intervalos de Referência”

José Francisco Soares

Departamento de Estatística
Instituto de Ciências Exatas - UFMG

Flávio Chaimowicz

Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

1. INTRODUÇÃO

Rotineiramente o médico deve valorizar uma medida clínica (e.g. pressão média da artéria pulmonar [PMAP]=19 mmHg) e precisa decidir se considera este valor “normal” ou não. Nesta situação é necessário recorrer a um intervalo de referência. No caso acima, o valor está fora do intervalo usualmente aceito (10-18 mmHg). Mas seria correto simplesmente considerar este resultado como “anormal”? O objetivo deste artigo é fornecer os elementos estatísticos necessários para se responder a perguntas deste tipo e entender a forma de construção dos intervalos de referência.

2. A CURVA DE GAUSS

Quando alocadas em um histograma inúmeras variáveis biológicas (e.g. altura, colesterol sérico) apresentam distribuição unimodal (ou seja, estão concentradas ao redor de apenas um valor), com o formato de um sino, e simétrica em torno da média (FIG. 1). A Curva Gaussiana é uma expressão teórica deste comportamento. A área total sob esta curva é 1,0 (ou 100%). A curva é sempre positiva embora pareça anular-se para valores superiores ou inferiores a 3 desvios padrão.

O matemático alemão Gauss demonstrou como é possível calcular a probabilidade de ocorrência de

valores pertencentes a um intervalo a-b (e.g. glicemia entre 120 mg/dl e 140 mg/dl) se a variável clínica possuir a distribuição gaussiana. Para tanto é preciso conhecer os dois parâmetros que definem o formato da curva: a média (μ) e o desvio padrão (σ). Como será mostrado a frente, calcula-se, primeiramente, a distância - em desvios padrão - entre o valor de interesse e a média. A seguir utilizando-se uma tabela da Distribuição Gaussiana Padrão (TAB. 1) obtém-se a probabilidade desejada. É importante frisar que este procedimento só se aplica a uma variável clínica X se esta apresentar distribuição gaussiana, o que se denota por $X \sim N(\mu, \sigma)$.

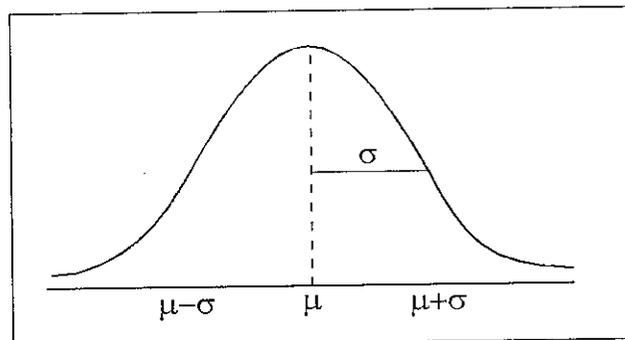


Figura 1. A Curva de Gauss e seus parâmetros

σ	-3,0	-2,58	-1,96	-1,0	0	1,0	1,96	2,58	3,0
%	0,0013	0,0050	0,0250	0,1587	0,5000	0,8413	0,9750	0,9950	0,9987

Tabela 1. Alguns valores da distribuição gaussiana padrão

3. DISTRIBUIÇÃO GAUSSIANA PADRÃO

A Distribuição Gaussiana Padrão tem média 0 e desvio padrão 1. Em geral é identificada pela letra Z, fato representado por $Z \sim N(0,1)$. O corpo da tabela da Distribuição Gaussiana Padrão fornece, para cada valor x na abscissa (denotados por z), a área sob a curva gaussiana padrão no intervalo $(-\infty, x)$. Ou seja, fornece o valor da probabilidade da variável Z ser menor ou igual a x, o que se denota por $Pr[Z \leq x]$. Os exemplos seguintes mostram as formas mais freqüentes de uso das tabelas da distribuição gaussiana padrão.

Exemplo 1. Qual a probabilidade de um valor $\leq x$, ou seja, $Pr[Z \leq x]$

A probabilidade é obtida diretamente da tabela; para o valor -1,96 (desvios padrão) a probabilidade é 0,025, ou 2,5% (FIG. 2a).

Exemplo 2. Qual a probabilidade de um intervalo a-b, ou seja, $Pr[a \leq Z \leq b]$

Como mostra a FIG. 2b, $Pr[a \leq Z \leq b] = Pr[Z \leq b] - Pr[Z \leq a]$. Assim sendo, a $Pr[1,0 \leq Z \leq -1,0]$ (probabilidade de ocorrer valor pertencente ao intervalo compreendido entre -1,0 e +1,0 desvios padrão) é $0.841 - 0.159 = 0.682$, ou 68,2%. Ou seja, 68,2% das observações estão no intervalo, centrado na média, com amplitude de 1 desvio padrão.

Exemplo 3. Qual a probabilidade de um valor $\geq x$, ou seja, $Pr[Z \geq x]$

Como a área total da curva é 100% (ou 1,0), a $Pr[Z \geq x] = 1 - Pr[Z \leq x]$. No exemplo da FIG. 2c: $Pr[Z \geq 1,96] = 1 - 0,975 = 0,025$, ou 2,5%. Observe que o valor é semelhante ao calculado no exemplo 1 em virtude da simetria da curva. Da mesma forma pode-se dizer que 95% das observações estão no intervalo, centrado na média, com amplitude de 1,96 desvios padrão.

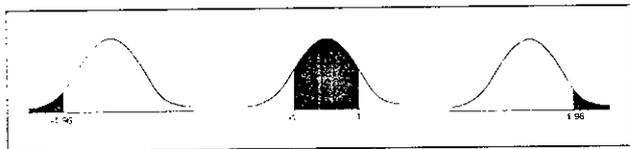


Figura 2. Probabilidade de ocorrência de alguns valores na Curva Gaussiana Padrão

4. UTILIZANDO NA PRÁTICA A DISTRIBUIÇÃO GAUSSIANA.

Muitas variáveis clínicas têm distribuição gaussiana, mas com média e desvio padrão diferentes de 0 e 1. Assim sendo, o cálculo de probabilidades envolvendo estas variáveis exige uma transformação de escala. Tomemos como exemplo a pressão arterial sistólica (PAS) de indivíduos jovens gozando de boa saúde, que têm distribuição gaussiana, com média = 120 mm Hg e desvio padrão = 10 mm Hg,

ou seja, distribuição $N(120,10)$.

Exemplo 5: Qual a probabilidade de encontrar uma pessoa com PAS > 140 mmHg?

Para solucionar o problema é necessário calcular a distância, em desvios padrão, entre a PAS analisada e a média: $140-120/10 = 2,0$ DP. De acordo com o exemplo 3, $Pr[Z \geq x] = 1 - Pr[Z \leq x]$. Ou seja, $Pr[Z \geq 2,0] = 1 - 0,977 = 0,023$, ou 2,3%.

Exemplo 6 : Que limites pressóricos incluiriam 95% destes indivíduos ?

Queremos encontrar $Pr[a \leq Z \leq b] = 0,95$. Tomando $a = b = 0,025$, tal que $Pr[Z \leq b] = 0,975$. Da tabela Gaussiana Padrão obtemos $b = 1,96$ e $a = -1,96$. Para transformar os valores Z em valores pressóricos, fazemos

$$\frac{a - 120}{10} = -1,96 \quad e \quad \frac{b - 120}{10} = 1,96$$

portanto $a = 100,4$ mm Hg e $b = 139,6$ mm Hg.

5. FAIXAS DE REFERÊNCIA

Em virtude da variabilidade entre indivíduos, as medidas laboratoriais devem ser confrontadas com a faixa de referência, freqüentemente fornecida pelos laboratórios. Por exemplo, observe-se o histograma de distribuição dos valores de hemoglobina (Hb) em mulheres (FIG. 3). A faixa de 12-16 mg/dl engloba os valores da grande maioria de mulheres incluídas na amostra e poderia portanto ser considerada uma "Faixa de Referência".

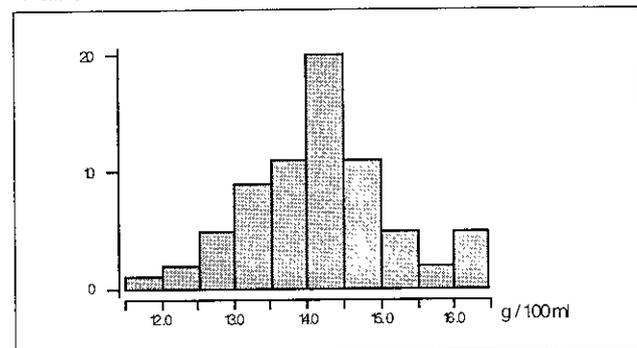


Figura 3. Hemoglobina em 70 mulheres sadias

O procedimento de análise de dados clínicos via faixa de referência baseia-se na hipótese de que as populações de pessoas sadias e doentes produzem, para uma determinada medida clínica, valores que flutuam em torno de médias diferentes, gerando curvas com pequena interseção (FIG. 4). Além da análise quantitativa é fundamental considerar estes valores dentro do contexto clínico. Uma paciente que apresenta 12 mg/dl de Hb deverá ser investigada se seus exames prévios sempre foram superiores a 15 mg/dl. Por outro lado, uma paciente com 11 mg/dl de Hb há vários anos, já submetida à extensa propedêutica, pode representar a pequena parcela da

população sadia que apresenta valores fora da faixa de referência. A compreensão do modo pelo qual as faixas de referência são construídas permite ao médico incorporar ao julgamento clínico uma visão crítica dos resultados quantitativos de exames.

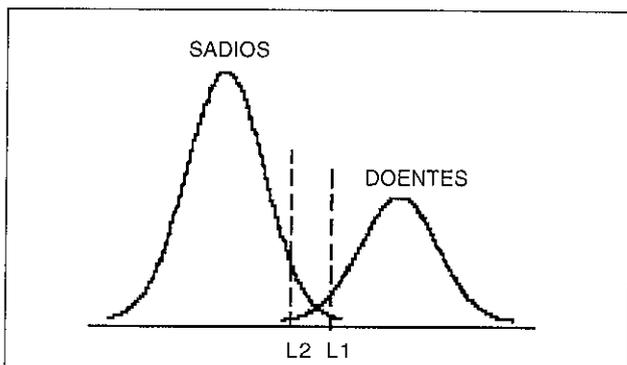


Figura 4. Modelo para construção de faixas de referência

6. CONSTRUINDO FAIXAS DE REFERÊNCIA

Assumindo que a variável clínica de interesse possui distribuição gaussiana é usual tomar como faixa de referência um intervalo simétrico em torno da média. Sabemos por exemplo que o intervalo $[\mu - 2\sigma, \mu + 2\sigma]$ engloba 95,6% da área sob a curva gaussiana. Ou seja, se a distribuição da Hb em mulheres sadias for gaussiana, aproximadamente 2,5% dos valores estarão acima do limite superior do intervalo e 2,5% dos valores abaixo, como no exemplo citado anteriormente. Por este motivo é usual a utilização da

expressão $[\bar{x} - 2s; \bar{x} + 2s]$ como fórmula de cálculo da faixa de referência.

Exemplo: Um pesquisador determinou o nível sérico de tiroxina livre para 43 adultos de uma população, obtendo os seguintes resultados:

1,81	1,23	2,03	1,57	1,86	1,81	1,81	2,10	1,12
1,29	0,53	2,70	2,26	1,33	2,92	1,32	2,88	2,04
2,46	1,82	1,89	2,14	2,57	2,09	2,90	1,77	1,88
2,02	1,24	1,04	1,49	1,89	1,81	1,50	1,57	0,70
2,27	0,99	1,81	1,54	3,01	1,37	2,04		

Para estes dados, $\bar{x} = 1,8237$ e $s = 0,5833$. Portanto, o intervalo $[\bar{x} - 2s; \bar{x} + 2s]$, ou a faixa de referência para o PSA na população de onde foi extraída a amostra será $[0,66; 2,99]$.

No entanto, a expressão acima freqüentemente é utilizada na construção de intervalos de referência para medidas com distribuição não gaussiana - procedimento sem respaldo científico - produzindo às vezes valores pouco razoáveis para os limites da normalidade (e.g. valores negativos em uma distribuição onde somente valores positivos são esperados). Outras vezes um limite inferior não faz sentido, embora a fórmula acima determine a existência de um.

Um método que se aplica a qualquer tipo de distribuição se baseia nos percentis. Frequentemente são utilizados como limites de referência os percentis 2,5% e 97,5% (veja o artigo anterior da série), adequados para qualquer tipo de distribuição. Há uma maneira simples para o cálculo dos percentis quando a amostra é pequena: ordenam-se os valores a serem usados e diante de cada um coloca-se o valor

$$\frac{i - 1/2}{n}$$

total de observações. Este valor é uma boa aproximação para a ordem do percentil, correspondente à ordem i . No caso do exemplo anterior temos:

Número de ordem	Valor	Ordem do percentil
1	0,53	0,012
2	0,70	0,035
3	0,99	0,058
4	1,04	0,081
...
40	2,88	0,919
41	2,90	0,942
42	2,92	0,965
43	3,01	0,988

Neste caso, uma faixa de normalidade razoável seria $[0,70-2,92]$, correspondente aos percentis de ordem 3,5 e 96,5. Observe o leitor que métodos diferentes produzem resultados diferentes.

Diversos estudos já demonstraram que a curva de distribuição da pressão ocular em indivíduos normais é assimétrica à direita, conforme ilustra a FIG. 5. A forma de cálculo dos limites não pode ser, portanto, aquela baseada na Curva de Gauss. Além disso, para o diagnóstico do glaucoma só nos interessa o limite superior.

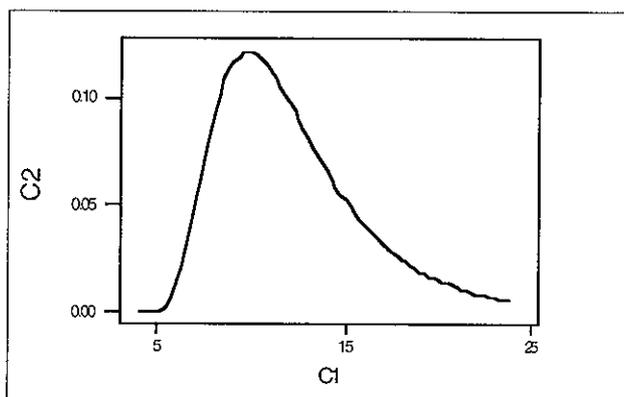


Figura 5. Distribuição da pressão ocular

Alguns estudos demonstraram que os percentis 97,5, 99,0 e 99,9 correspondem aproximadamente aos valores 21, 23 e 30 mmHg e justificam o valor 21 mmHg como limite superior da normalidade. Para cada medida que utilizar com freqüência em sua prática clínica o médico deve conhecer estudos como estes, que justificam os limites escolhidos.