

Revista Brasileira de Cardiologia

PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM ADULTOS

Prevalence of Metabolic Syndrome in Adults

REABILITAÇÃO CARDÍACA NO PÓS-INFARTO DO MIOCÁRDIO

Cardiac Rehabilitation post Myocardial Infarction

HIPOTENSÃO PÓS-TREINAMENTO DE FORÇA EM IDOSOS

Hypotension post Strength Training in Elderly

RISCO CARDIOVASCULAR EM AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO

Cardiovascular Risk at an Outpatient Nutrition Clinic

VITAMINA D E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Vitamin D and Heart Failure

RESISTÊNCIA ANTIPLAQUETÁRIA NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Anti-Platelet Therapy Resistance in Acute Coronary Syndrome

volume 23 número **2**

março/abril 2010
páginas 85-148
ISSN 2177-6024



Editor da Revista

Ricardo Mourilhe Rocha

Assessora Pedagógica

Maria Lucia Brandão

Revisão de Textos em Inglês

Carolyn Brissett

Programação Visual

Fernando Coimbra Bueno

Design Gráfico Capa

Zada Criação & Design

Conselho Editorial

BRASIL

Adriano Mendes Caixeta

Andréa Araújo Brandão

Andréia Biolo

Rassi Júnior

Antonio Alves de Couto

Antonio Cláudio Lucas da Nóbrega

Ari Timerman

Aristarco Gonçalves de Siqueira F^o

Armando da Rocha Nogueira

Ayrton Pires Brandão

Cantídio Drumond Neto

Carlos Eduardo Rochitte

Carlos Henrique Klein

Carlos Vicente Serrano Júnior

Charles Mady

Cláudia Caminha Escosteguy

Claudia Lucia Barros de Castro

Cláudio Gil Soares de Araújo

Cláudio Pereira da Cunha

Cláudio Tinoco Mesquita

Denílson Campos de Albuquerque

Dora Chór

Edison Carvalho Sandoval Peixoto

Edson Braga Lameu

Edson Rondinelli

Elizabeth Viana de Freitas

Emílio Antonio Francischetti

Esmeralci Ferreira

Evandro Tinoco Mesquita

Fernando Nobre

Flávio Danni Fuchs

Gabriel Blacher Grossman

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Hans Fernando Rocha Dohmann

Hélio Germiniani

Henrique César de Almeida Maia

INCOR / Brasília - DF

UERJ - RJ

H. Cl Porto Alegre - RS Anis

Anis Rassi Hospital - GO

UFF - RJ

UFF - RJ

I. Dante Pazzanese - SP

UFRJ - RJ

UFRJ - RJ

UERJ - RJ

Sta. Casa de Misericórdia - RJ

InCor-HCFMUSP - SP

ENSP/FIOCRUZ - RJ

INCOR / USP - SP

I do Coração FMUSP - SP

HSE / MS - RJ

UFRJ-HUCFF / Clinimex-RJ

Clinimex - RJ

UFPR - PR

H Pró-Cardíaco - RJ

UERJ - RJ

ENSP/FIOCRUZ - RJ

UFF - RJ

UFRJ - RJ

UFRJ - RJ

IASERJ - RJ

UERJ - RJ

UERJ - RJ

UFF - RJ

H das Clínicas, FM USP - SP

H de Clínicas, UFRGS - RS

Cardionuclear - IC - RS

UFRJ - RJ

H Pró-Cardíaco - RJ

UFPR - PR

Ritmocardio-HS Lúcia - DF

Henrique Murad

Humberto Villacorta Júnior

Igor Borges de Abrantes Júnior

Iran Castro

Jacob Atiê

João Vicente Vitola

José Antônio Marin-Neto

José Geraldo de Castro Amino

José Márcio Ribeiro

Leopoldo Soares Piegas

Luís Alberto Oliveira Dallan

Luiz Carlos do Nascimento Simões

Luiz José Martins Romão Filho

Marcelo Westerlund Montera

Marcelo Iorio Garcia

Marco Antonio Mota Gomes

Marco Antonio Rodrigues Torres

Maria Eliane Campos Magalhães

Mário de Seixas Rocha

Maurício da Rocha Pantoja

Maurício Ibrahim Scanavacca

Michel Batlouni

Nadine Oliveira Clausell

Nazareth de Novaes Rocha

Nelson A. de Souza e Silva

Nelson Robson Mendes de Souza

Otávio Rizzi Coelho

Paola Emanuela P. Smanio

Paulo Cesar Brandão Veiga Jardim

Paulo Ginefra

Ricardo Vivacqua Cardoso Costa

Roberto Bassan

Roberto Soares de Moura

Ronaldo de Souza Leão Lima

Salvador Manoel Serra

Sandra Costa Fuchs

Sérgio Salles Xavier

Walter José Gomes

Washington Andrade Maciel

Wolney Andrade Martins

UFRJ - RJ

UFF - RJ

IECAC - RJ

IC/FUC - RS

UFRJ - RJ

UFPR - PR

USP - SP

INC - RJ

HGI Pinheiro / HF Rocho - MG

I Dante Pazzanese - SP

INCOR / USP - SP

INC - RJ

UFF - RJ

H Pró-Cardíaco - RJ

UFRJ - RJ

FM UECS - AL

HCPA/UFRGS-RS

UERJ - RJ

EB Med. Saúde Pública - BA

UFRJ - RJ

INCOR / USP - SP

I Dante Pazzanese - SP

H. Cl. Porto Alegre - RS

UFF - RJ

UFRJ - RJ

UFRJ - RJ

FCM UNICAMP - SP

I. Dante Pazzanese - SP

UFGO - GO

UERJ - RJ

H Pró-Cardíaco - RJ

IECAC - RJ

UERJ - RJ

UFRJ - RJ

IECAC - RJ

FM UFRGS - RS

UFRJ - RJ

E Paulista Med. - UFESP - SP

IECAC - RJ

UFF - RJ

EXTERIOR

Edgardo Escobar

George A Beller

Guilherme Vianna e Silva

Horacio José Faella

João Augusto Costa Lima

U de Chile - Chile

UVa - EUA

Texas Heart Institute - EUA

HNJ.P.Garrahan - Argentina

Johns Hopkins - EUA

Secretário de Expediente

Fernando da Silva Lopes

**DIRETORIA – Biênio 2009 / 2011****Presidente**

Roberto Esporcatte

Presidente Passado

Maria Eliane Campos Magalhães

Vice-Presidente

Roberto Luiz Menssing da Silva Sá

Vice-Presidente da Integração Regional

Ricardo Luiz Ribeiro

1º Diretor Administrativo

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

2º Diretor Administrativo

João Mansur Filho

1º Diretor Financeiro

Salvador Manoel Serra

2º Diretor Financeiro

Andréa Araújo Brandão

Diretor Científico

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Publicações

Heraldo José Victer

Diretor de Qualidade Assistencial

Isaac Majer Roitman

Diretor SOCERJ/FUNCOR

Reinaldo Mattos Hadlich

Editor da Revista

Ricardo Mourilhe Rocha

Editor do Jornal

Anderson Wilnes Simas Pereira

Editor de Publicação Eletrônica

Marcelo Souza Hadlich

Conselho Fiscal**Membros**

Antonio Farias Neto

Igor Borges de Abrantes Júnior

Júlio Cesar Melhado

Suplentes

Félix Elias Barros Chalita

Francisco Eduardo G. Ferreira

Francisco Manes Albanesi Filho

Departamentos da SOCERJ**Arritmias, Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia**

Presidente: Nilson Araújo de Oliveira Júnior

Assistência Circulatoria – DEPAC

Presidente: Alvaro Cesar Perrotta Saraiva Pontes

Cardiologia Clínica – DECC

Presidente: Carlos Scherr

Cardiologia da Mulher

Presidente: Ivan Luiz Cordovil de Oliveira

Cardiopediatria e Cardiopatias Congênitas

Presidente: Maria Eulália Thebit Pfeiffer

Cirurgia Cardiovascular

Presidente: Ronald Souza Peixoto

Doença Coronariana

Presidente: João Luiz Fernandes Petriz

Ecocardiografia – RIOECO

Presidente: César Augusto da Silva Nascimento

Emergência e Terapia Intensiva em Cardiologia

Presidente: Alexandre Rouge Felipe

Ergometria, Reabilitação Cardíaca e Cardiologia**Desportiva – DERCAD/RJ**

Presidente: Andréa do Carmo Ribeiro Barreiros London

Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Presidente: José Ary Boechat de Salles

Hipertensão Arterial

Presidente: Paulo Roberto Pereira de Sant'Ana

Imagem Molecular e Medicina Nuclear em Cardiologia

Presidente: Ronaldo de Souza Leão Lima

Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatia

Presidente: Ricardo Guerra Gusmão de Oliveira

Ressonância e Tomografia Cardiovascular

Presidente: Clério Francisco de Azevedo Filho

Valvulopatias

Presidente: Márcia Maria Barbeito Ferreira

Seções Regionais da SOCERJ**Baixada Fluminense**

Presidente: Marcelo Alves Nogueira

Lagos

Presidente: Anderson Wilnes Simas Pereira

Leste Fluminense

Presidente: Mario Luiz Ribeiro

Norte e Noroeste Fluminense

Presidente: Carlos Emir Mussi Junior

Serrana

Presidente: Bruno Santana Bandeira

Sul Fluminense

Presidente: Jader Cunha de Azevedo

Grupo de Estudos em Eletrocardiografia

Presidente: Paulo Ginefra

Normas de publicação

1. A Revista Brasileira de Cardiologia

A **Revista Brasileira de Cardiologia** (Rev Bras Cardiol.) é a publicação oficial da **Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, editada bimestralmente. Criada em 1988 como **Revista da SOCERJ**, passou a ser denominada **Revista Brasileira de Cardiologia** a partir de 2010. Destina-se a publicar artigos sobre temas cardiovasculares com ênfase em artigos originais, principalmente os trabalhos de abrangência nacional que contemplem aspectos de epidemiologia, qualidade assistencial, desenhos de ensaios clínicos e trabalhos de centros únicos e multicêntricos de âmbito nacional, de modo a retratar a realidade brasileira. A Revista publica também os resumos dos trabalhos apresentados no Congresso anual da SOCERJ, em um número especial Suplemento. Compreende as seguintes seções:

- a. Artigo original
- b. Editorial
- c. Comunicação preliminar
- d. Artigo de revisão
- e. Relato de caso
- f. Ponto de vista
- g. Imagens cardiovasculares
- h. Pedagogia Médica.
- i. Carta ao editor

2. Instruções redatoriais

- 2.1 Todas as contribuições científicas enviadas para publicação serão submetidas à apreciação do Editor, Membros do Conselho Editorial e Revisores Convidados, reservando-se à **Revista Brasileira de Cardiologia** o direito de recusar a matéria considerada insuficiente ou que esteja em desacordo com os princípios da ética médica. A aceitação será feita de acordo com a originalidade, a significância e a contribuição científica.
- 2.2 Não serão aceitos manuscritos previamente publicados ou que estejam sendo analisados por outras revistas, exceto os escritos ou publicados em outro idioma. Os autores devem assumir inteira responsabilidade por essa informação;
- 2.3 Os manuscritos aceitos para publicação poderão sofrer nova revisão editorial, de modo a garantir a unidade, a coesão e a coerência dos textos a serem publicados, sem interferência no significado dos textos;
- 2.4 Todas as matérias publicadas são de responsabilidade de seus autores, bem como os conceitos nelas emitidos;
- 2.5 Os manuscritos serão publicados por ordem de aceitação pelo Conselho Editorial da Rev Bras Cardiol., e não por ordem de recebimento;
- 2.6 Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução no todo ou em parte desta Revista, sob quaisquer meios, sem permissão expressa da SOCERJ;
- 2.7 As Normas para Publicação estão especificadas a seguir, e encontram-se disponíveis no Portal da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ) em: <<http://www.socerj.org.br/revista/normas.pdf>>
- 2.8 Só serão encaminhados para avaliação e revisão pelos

Membros do Conselho Editorial, os manuscritos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas.

3. Avaliação pelos pares (*peer review*)

- Todos os manuscritos enviados ao **Revista Brasileira de Cardiologia** serão submetidos à avaliação dos pares (*peer review*) por dois revisores indicados pelo Editor da Revista dentre os Membros do Conselho Consultivo e de Revisores Convidados, que farão comentários gerais sobre o trabalho, indicando se ele deverá ser publicado, corrigido segundo as recomendações feitas ou rejeitado. Caso haja discrepância entre os dois revisores, um terceiro revisor será consultado para melhor julgamento. O Editor da Revista, de posse desses dados, tomará a decisão final de publicação.
- Quando forem sugeridas modificações, estas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, encaminhadas aos revisores para verificarem o cumprimento das exigências e solicitações.
- A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de 90 dias a partir da data de seu recebimento.

4. Enviando o manuscrito

- 4.1 Os manuscritos deverão ser encaminhados à Rev Bras Cardiol. por meio da internet, para o endereço eletrônico: <rbc@socerj.org.br>. Em caso de impossibilidade de enviar pela internet, entrar em contato com a SOCERJ pelo telefax (21) 2552 0864 ou (21) 2552 1868
- 4.2 **Informações indispensáveis**
É obrigatória a organização de uma folha de rosto com as informações que se seguem:
 - 4.2.1 Título do trabalho em português (até 100 caracteres) e em inglês;
 - 4.2.2 Título abreviado
 - 4.2.3 Indicação da seção para a qual o manuscrito está sendo submetido (consultar as seções no item 1);
 - 4.2.4 Nome, endereço, telefone, e e-mail do autor principal para correspondência;
 - 4.2.5 Nome completo de todos os demais autores;
 - 4.2.6 Nome da Instituição a que estão filiados os autores, com indicação do Departamento/Serviço/Setor; cidade e unidade da federação e país. Se as instituições forem distintas para cada autor, usar numeração sobrescrita para facilitar a identificação;
 - 4.2.7 Declaração do autor e dos coautores de que todos estão de acordo com o conteúdo expresso no manuscrito.
- 4.3 **Deverão ser informados no texto**
 - 4.3.1 Conflito de interesses
O autor deverá declarar se há ou não potencial conflito de interesses, logo após as conclusões do trabalho. O conflito de interesses existe quando o autor (ou a sua instituição) tem relacionamentos pessoais ou financeiros que influenciam inadequadamente as ações. Tais relacionamentos também são conhecidos como

compromissos duplos, interesses concorrentes ou lealdades conflitantes.

- 4.3.2 Fontes de financiamento
O autor deverá declarar se o estudo teve ou não fontes de financiamento externo, divulgando as fontes de suporte ao trabalho, logo após as conclusões do trabalho.
- 4.3.3 Vinculação universitária
O autor deverá declarar se o trabalho apresentado é parte de trabalhos acadêmicos (trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado, teses de doutorado) divulgando a instituição, logo após as conclusões do trabalho.
- 4.3.4 Aspectos éticos
O autor deverá informar, na seção de Métodos, os aspectos éticos relativos ao seu trabalho, a saber: aprovação da sua pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, em consonância com a Declaração de Helsinki (<<http://www.ufrgs.br/HCPA/gppg/helsin5.htm>>); fazer referência ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido segundo a resolução CNS 196/96 quando a pesquisa envolver seres humanos em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.
- Em se tratando de pesquisa experimental envolvendo animais, esta deverá obedecer às normas estabelecidas no *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C. 1996)* e ainda respeitados os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

5. Orientação para digitação / datilografia

- 5.1 A redação do texto deverá ser feita em português, de acordo com a ortografia vigente. A Revista Brasileira de Cardiologia receberá trabalhos em inglês ou espanhol procedentes de instituições estrangeiras, a critério do Conselho Editorial;
- 5.2 Os trabalhos deverão ser digitados em Word for Windows versão 98 ou superior (inclusive Tabelas, Quadros e Figuras) na fonte Arial, corpo 12, espaço 1,5cm, respeitando a formatação de página A4 ou Letter.
- 5.3 Deverá ser respeitada a margem esquerda e superior de 3cm e a margem direita e inferior de 2cm.
- 5.4 As Tabelas, os Quadros e as Figuras deverão ser apresentados ao final de todo o trabalho digitado quando então, na diagramação, serão inseridos no corpo do texto;
- 5.5 As figuras deverão ser encaminhadas em extensão JPEG ou TIF, com resolução mínima de 300 dpi.

6. Normas para referências bibliográficas

As normas de organização das referências bibliográficas encontram-se harmonizadas com o *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors*, Normas de Vancouver, reservando-se o direito de adequações em língua portuguesa. Encontram-se disponíveis em:
<<http://www.socerj.org.br/revista/normas.pdf>>

6.1 Orientações gerais

- 6.1.1 O sistema numérico é aquele adotado pela Rev Bras Cardiol. para a indicação das citações no texto. Este prescreve a utilização de numeração sequencial, em algarismos arábicos, sobrescritos, por ordem rigorosa de entrada no texto;
- 6.1.2 Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última serão digitadas, separadas por hífen (Ex: 5-8);
- 6.1.3 Em caso de várias citações alternadas, todas serão digitadas, separadas por vírgula (Ex: 4,6,9,13);
- 6.1.4 Só deverão ser citados livros com ISBN (*International Standard Book Number*) e revistas indexadas;
- 6.1.5 Resumos (Abstracts) apresentados em Congressos só deverão ser citados em até dois anos após a sua apresentação, e serem identificados nas referências com o termo "Resumo de congresso" ou "Abstract" entre parênteses;
- 6.1.6 Comunicações pessoais e dados não publicados não deverão ser incluídos como referências, podendo, no entanto, serem mencionados no texto.
- 6.1.7 A lista de referências deverá ser organizada por ordem sequencial numérica de aparecimento no texto;
- 6.1.8 Deverão ser citados até os 6 primeiros autores. Se forem mais de 6, segue-se vírgula et al.;
- 6.1.9 As abreviaturas das publicações devem estar em conformidade com o Index Medicus/MEDLINE encontradas na *List of Journals Indexed for MEDLINE* ou no site: <<http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html>> ou <<http://locatorplus.gov>>

6.2 Política de valorização

Os editores estimulam a citação de artigos publicados na Revista Brasileira de Cardiologia e nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

7. Estrutura das seções:

7.1 Artigo Original

Manuscrito que se caracteriza por comunicar investigações originais na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisas experimentais.

- Sua estrutura compreende os seguintes elementos: folha de rosto, resumo, abstract, introdução, metodologia, resultados, discussão, conclusões e referências.
- Deverão ser respeitados os limites de até 5000 palavras totais; até 250 palavras no resumo; até 40 referências bibliográficas; até 8 ilustrações e o máximo de 8 autores.

7.1.1 Folha de rosto

A folha de rosto é a principal fonte de identificação do trabalho. Consulte os dados obrigatórios no item 4.2 e seus subitens destas normas.

7.1.2 Resumo

É a apresentação condensada, resumida do trabalho, enfatizando os seus pontos mais relevantes.

- Nos artigos originais, o resumo deverá ser apresentado de forma estruturada, constituindo cabeçalhos: Fundamentos, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. O resumo deverá ser acompanhado de 3 a 6 palavras-chave, ao final. Não devem ser utilizadas ilustrações e nem referências bibliográficas.

7.1.3 Abstract

É a versão do resumo em inglês, obedecendo à mesma estrutura apresentada no Resumo. O abstract deverá ser acompanhado de 3 a 6 keywords (tradução das 3 a 6 palavras-chave do resumo), ao final.

7.1.4 Introdução

É a primeira seção do texto. Apresenta a função de introduzir o leitor no tema, mostrar a relevância do assunto estudado, delimitar o assunto no tempo, no espaço e na teoria. Finaliza-se com a apresentação dos objetivos do trabalho. Deve ser concisa.

7.1.5 Metodologia

Esta seção inclui a caracterização do estudo, a descrição da população estudada e dos seus subgrupos (casuística), os critérios de seleção utilizados, os métodos relacionados às etapas da pesquisa (equipamentos, procedimentos, drogas utilizadas, etc.), o tratamento estatístico e as questões éticas (ver item 4.2.11).

7.1.6 Resultados

Representam os dados quantitativos e qualitativos encontrados na investigação. Os resultados podem ser subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar a superposição dos dados como texto e como tabelas.

7.1.7 Discussão

A discussão está relacionada diretamente aos resultados. Estes deverão ser discutidos à luz da literatura, dando ênfase aos aspectos originais e importantes do estudo, suas implicações para futuros estudos e suas limitações.

7.1.8 Conclusões

As conclusões representam a seção final do texto, na qual se apresentam as deduções tiradas dos resultados do trabalho ou levantadas ao longo da discussão do assunto. Estão em relação direta com os objetivos do estudo e/ou hipóteses levantadas. Devem ser elaboradas de forma clara e objetiva. Dados quantitativos não devem aparecer nas conclusões, nem tampouco resultados comprometidos e passíveis de discussão.

7.1.9 Agradecimentos

Os agradecimentos são opcionais, mas, se presentes, devem ser apresentados ao final do texto, imediatamente após as conclusões. São dirigidos, em geral, àqueles que contribuíram de maneira relevante na elaboração do trabalho.

7.1.10 Referências

É a organização em lista de todos os autores citados no corpo do texto, obedecendo a padrões. É elemento obrigatório em qualquer tipo de artigo apresentado para publicação. As normas adotadas pela Revista Brasileira de Cardiologia, harmonizadas com a Escola de Vancouver, encontram-se descritas e exemplificadas no endereço:

<<http://www.socerj.org.br/revista/normas.pdf>>.

As orientações gerais se encontram no item 6 e seus subitens destas normas.

7.2 Editorial

Manuscrito que expressa a opinião da revista, refletindo um posicionamento em relação a determinado assunto, sendo escrito de um modo geral pelo editor. A presença das Referências é opcional.

- A Rev Bras Cardiol. não aceita editoriais enviados espontaneamente, mas somente aqueles escritos a convite do editor da revista.
- Deverão ser respeitados os limites de até 1000 palavras totais; até 10 referências; até 2 ilustrações e o número máximo de 4 autores.

7.3 Comunicação Preliminar

Manuscrito que expressa resultados iniciais relevantes de pesquisa clínica ou experimental.

- Sua estrutura compreende: folha de rosto, resumo, abstract, introdução, metodologia, resultados, discussão, conclusões e referências.

- O resumo deverá ser apresentado de forma estruturada, constituindo cabeçalhos: Fundamentos, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. O resumo deverá ser acompanhado de 3 a 6 palavras-chave, ao final. Não devem ser utilizadas ilustrações e nem referências bibliográficas.

- Consulte os dados obrigatórios de informação nos itens 4.2 e 4.3 e seus subitens destas normas. Consulte também os itens 7.1.1 até 7.1.10 destas normas para orientações.

- Deverão ser respeitados os limites de até 1500 palavras totais; até 150 palavras no resumo; até 10 referências; até 2 ilustrações e o número máximo de 8 autores.

7.4 Artigo de Revisão

Manuscrito que se caracteriza por realizar revisão sistemática de estudos já publicados, enfocando questões específicas da Cardiologia, com alto rigor metodológico e interpretação dos resultados.

- Os artigos de revisão serão, em sua maioria, fruto de convite feito pelo editor; no entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área, serão bem-vindos.

- Os autores dos artigos de revisão devem apresentar um amplo currículo acadêmico ou de publicações contido no sistema Lattes (CNPq, PubMed ou SciELO).

- Sua estrutura compreende: folha de rosto, resumo (de 3 a 6 palavras-chave), abstract (3 a 6 keywords), introdução/desenvolvimento, referências.

- Consulte os dados de informação obrigatórios nos itens 4.2 e 4.3 e seus subitens destas normas.

- Nesta seção, o resumo deve ser informativo, organizado de forma cursiva, dando uma descrição clara e concisa do conteúdo.

- Deverão ser respeitados os limites de até 6500 palavras totais; até 250 palavras no resumo; até 80 referências; até 8 ilustrações e o número máximo de 8 autores.

7.5 Relato de Caso

Manuscrito que descreve casos clínicos específicos que trazem informações relevantes e ilustrativas sobre o tema, e comentários sucintos pertinentes.

- Sua estrutura compreende: folha de rosto, resumo (3 a 6 palavras-chave), abstract (3 a 6 keywords), introdução, relato do caso, discussão e referências.

- Consulte os dados obrigatórios nos itens 4.2 e 4.3 e seus subitens destas normas.

- Nesta seção, o resumo deve ser também informativo, organizado de forma cursiva.

- Deverão ser respeitados os limites de até 1500 palavras totais; até 100 palavras no resumo; até 10 referências; até 2 ilustrações e o número máximo de 4 autores.

7.6 Ponto de vista

Manuscrito que se caracteriza por focar aspectos particulares da Cardiologia, principalmente os polêmicos, traduzindo apenas a posição adotada pelos autores, sempre que possível fundamentada em experiência própria já divulgada ou da literatura disponível.

- Sua estrutura compreende: folha de rosto, resumo (3 a 6 palavras-chave), abstract (3 a 6 keywords), introdução/desenvolvimento, referências.

- Consulte os dados obrigatórios nos itens 4.2 e 4.3 e seus subitens destas normas.

- Nesta seção, o resumo também deve ser organizado de forma informativa, cursiva.

- Deverão ser respeitados os limites de até 1500 palavras totais; até 100 palavras no resumo; até 10 referências; até 2 ilustrações e o número máximo de 4 autores.

7.7 Imagem Cardiovascular

Manuscrito que se caracteriza pela apresentação de aspectos interessantes dos métodos de imagem, aí consideradas as imagens clínicas, de pesquisa básica ou ainda de exames complementares. Deverão ser ressaltados pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares.

- Sua estrutura compreende: folha de rosto, resumo (3 a 6 palavras-chave), abstract (3 a 6 keywords), introdução/desenvolvimento e referências.
- Consulte os dados obrigatórios nos itens 4.2 e 4.3 e seus subitens destas normas.
- Nesta seção, o resumo deve ser também informativo, organizado de forma cursiva.
- Deverão ser respeitados os limites de até 1500 palavras totais; até 100 palavras no resumo; até 10 referências; até 4 ilustrações e o número máximo de 4 autores.

7.8 Pedagogia Médica

Manuscrito referente a aspectos didático-pedagógicos que possam contribuir para a elaboração de trabalhos científicos e aproximar as áreas da educação e da saúde.

- Deverão ser respeitados os limites de até 800 palavras totais; até 8 referências; até 1 ilustração e o número máximo de 4 autores.

7.9 Carta ao Editor

Manuscrito que compreende observações sobre aspectos publicados recentemente, podendo ou não gerar resposta do autor questionado, ou comentários sintéticos sobre algum assunto cardiovascular de interesse coletivo.

- Deverão ser respeitados os limites de até 800 palavras totais; até 8 referências; até 1 ilustração e o número máximo de 4 autores.

8 Informações complementares

8.1 Organização de ilustrações (Tabelas, Quadros e Figuras)

As normas para a organização das ilustrações que acompanham os artigos encontram-se disponíveis na página da web da Revista Brasileira de Cardiologia no endereço: <<http://www.socerj.org.br/revista/normas.pdf>>



**Sociedade de Cardiologia
do Estado do Rio de Janeiro**

Dados de Catalogação

REVISTA BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA
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	
1997,10:1,2,3,4	
1998,11:1,2,3,4	Suplemento e Suplemento A
1999,12:1,2,3,4	Suplemento A, Suplemento B, Suplemento C
2000,13:1,2,3,4	Suplemento A, Suplemento B, Suplemento C
2001,14:1,2,3,4	Suplemento A, Suplemento B
2002,15:1,2,3,4	Suplemento A
2003,16:1,2,3,4	Suplemento A, Suplemento B, Suplemento C
2004,17:1,2,3,4	Suplemento A, Suplemento B, Suplemento C
2005,18:1,2,3,4,5,6	Suplemento A
2006,19:1,2,3,4,5,6	Suplemento A
2007,20:1,2,3,4,5,6	Suplemento A
2008,21:1,2,3,4,5,6	Suplemento A
2009,22:1,2,3,4,5,6	Suplemento A, Suplemento B
2010,23:1,2	Suplemento A
ISSN 2177-6024	

Revista Brasileira de Cardiologia (ISSN 2177-6024) a partir de janeiro 2010.
Anteriormente Revista da SOCERJ (ISSN 0104-0758) até dezembro 2009.

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

PUBLICAÇÃO BIMESTRAL / PUBLISHED BIMONTHLY
INDEXADANOINDEXMEDICUSLATINO-AMERICANO-LILACS desde 1990

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL
TIRAGEM: 2.500 EXEMPLARES
REVISTA BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - (REV BRAS CARDIOL)

Obs.: O primeiro número da Revista Brasileira de Cardiologia foi comemorativo do seu lançamento. Deverá ser referido como: Rev Bras Cardiol. 2010;23(1):1-84.

A Revista Brasileira de Cardiologia (ISSN 2177-6024)

é editada bimestralmente pela SOCERJ:
Praia de Botafogo, 228/708 - Ala B. Botafogo
Rio de Janeiro (RJ) Brasil. CEP: 22250-040
Telefones: (21) 2552 0864 ou 2552 1868
Fax: (21) 2553 1841
e-mail: <rbc@socerj.org.br>
<<http://www.socerj.org.br/revista>>

Associação Brasileira
de Editores Científicos



Sumário

• Conselho Editorial _____	85
• Diretoria da SOCERJ _____	86
• Normas de Publicação _____	87
• Editorial _____	92
• Artigo Original	
1. Prevalência de Síndrome Metabólica em Adultos Referenciados para Ambulatório de Nutrição no Rio de Janeiro, Brasil _____	93
<i>Prevalence of Metabolic Syndrome in Adults Referred to a Nutrition Out-Patient Clinic in Rio de Janeiro, Brazil</i> Leila Sicupira Carneiro de Souza Leão, Érica Guimarães Barros, Rosalina Jorge Koifman	
2. Avaliação dos Efeitos da Reabilitação Cardíaca em Pacientes Pós-Infarto do Miocárdio _____	101
<i>Assessment of the Effects of Cardiac Rehabilitation in Patients post Myocardial Infarction</i> John Richard Silveira Berry, Ademir Batista da Cunha	
3. Efeito Hipotensivo do Treinamento de Força em Homens Idosos _____	111
<i>Hypotensive Effect of Strength Training in Elderly Men</i> Luciana Campos Mutti, Roberto Simão, Ingrid Dias, Tiago Figueiredo, Belmiro Freitas de Salles	
4. Identificação de Risco Cardiovascular em Pacientes Atendidos em Ambulatório de Nutrição _____	116
<i>Cardiovascular Risk Identification among Patients Treated at an Outpatient Nutrition Clinic</i> Andrea Mariana Nunes da Costa Teixeira, Anita Sachs, Gianni Mara da Silva Santos, Leiko Asakura, Lucíola de Castro Coelho, Clarissa Viana Demézio da Silva	
• Artigo de Revisão	
1. O Papel da Vitamina D na Insuficiência Cardíaca _____	124
<i>The Role of Vitamin D in Heart Failure</i> Vanessa dos Santos Pereira Montera, Evandro Tinoco Mesquita	
2. Aspectos Farmacogenéticos Associados à Resistência Terapêutica Antiplaquetária em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda _____	131
<i>Pharmacogenetic Aspects Associated with Anti-Platelet Therapy Resistance in Patients with Acute Coronary Syndrome</i> Jamil da Silva Soares, Fernanda Carla Ferreira de Brito, Felipe Montes Pena, Evandro Tinoco Mesquita, Enrique Medina-Acosta	
• Relato de Caso	
• Arritmia Cardíaca Fetal como Manifestação Inicial de Rabdomioma na Esclerose Tuberosa _____	143
<i>Fetal Cardiac Arrhythmia as an Initial Indication of Rhabdomyoma in Tuberous Sclerosis</i> Bruno Maia de Resende, Bernardo Lisboa Tambasco, Armando de Toledo Cabral, Nilson Maia	
• Imagem Cardiovascular	
• Alterações Eletrocardiográficas com o Uso de Doxorubicina _____	146
<i>Electrocardiographic Abnormalities after Doxorubicin Use</i> Antônio Celso Siqueira dos Santos, Evandro Tinoco Mesquita, Maria Eduarda Ferro Costa Menezes, Maurício Pimentel Costa, Mírian Cruz de Souza Santos	

Editorial

Continuamos o processo de modificação da nossa revista e procuramos incentivar os colegas a enviarem suas produções científicas.

Neste número destacamos assuntos de extrema relevância: aspectos farmacogenéticos associados à resistência terapêutica antiplaquetária em pacientes com síndrome coronariana aguda; o papel da vitamina D na insuficiência cardíaca; a identificação do risco cardiovascular em pacientes ambulatoriais; e o efeito hipotensivo do treinamento de força em homens idosos.

Além disso, apresentamos os resultados de uma tese de doutorado que identifica a prevalência de síndrome metabólica num ambulatório regional, mostrando que a idade e o excesso de massa corporal foram as variáveis preditoras de síndrome metabólica; e ainda os resultados de uma dissertação de mestrado que avalia os efeitos da reabilitação cardíaca em pacientes pós-infarto do miocárdio, ressaltando a importância dessa intervenção na recuperação de pacientes coronariopatas.

Precisamos valorizar a produção científica nacional e, para isso, é fundamental que todos os profissionais que atuam na Cardiologia contribuam para o engrandecimento da Revista Brasileira de Cardiologia, que surge como mais uma fonte de informações científicas para o nosso meio.

Conto com a participação de todos.

Boa leitura!

Ricardo Mourilhe Rocha

Editor da Revista Brasileira de Cardiologia
Biênio 2009/2011

Prevalência de Síndrome Metabólica em Adultos Referenciados para Ambulatório de Nutrição no Rio de Janeiro, Brasil

Prevalence of Metabolic Syndrome in Adults Referred to a Nutrition Out-Patient Clinic in Rio de Janeiro, Brazil

Leila Sicupira Carneiro de Souza Leão,¹ Érica Guimarães Barros,¹ Rosalina Jorge Koifman²

Resumo

Fundamentos: Por ser um importante fator de risco cardiovascular, a síndrome metabólica (SM) deve ser identificada em grupos populacionais com diferentes características.

Objetivos: Estimar a prevalência de SM e descrever fatores de risco associados em pacientes ≥ 18 anos, em unidade especializada de nutrição do Hospital Universitário da UNIRIO.

Métodos: Estimou-se a prevalência de SM pelos critérios NCEP-ATPIII e IDF em 414 pacientes, sendo a comparação feita pelo percentual de concordância e kappa. Na regressão de Poisson univariada, a SM foi a variável dependente enquanto sexo, idade, estado nutricional, escolaridade, renda, estado civil, etilismo e tabagismo as independentes. O modelo foi interpretado em termos de razão de prevalência, considerando um nível de significância de 5%.

Resultados: A prevalência pelo critério IDF foi ligeiramente superior a do NCEP (61,1% vs 55,6%), com concordância de 93%, kappa=0,855 (p valor $\chi^2=0,000$). Observou-se que a SM aumenta com o avançar da idade, sem diferença significativa entre os sexos, bem como com a elevação do índice de massa corporal, com efeito-dose-resposta significativa (p tendência linear $<0,001$), sugerindo uma associação positiva entre idade e massa corporal com a SM.

Conclusão: Independente do critério aplicado, a prevalência de SM é elevada em pacientes que demandam atendimento nutricional em unidade especializada de saúde. A idade e o excesso de massa corporal se apresentaram como variáveis preditoras da SM.

Palavras-chave: Prevalência, Síndrome X metabólica, Pacientes ambulatoriais

Abstract

Background: As an important cardiovascular risk factor, Metabolic Syndrome (MS) should be identified in population groups with different characteristics.

Objectives: Estimate the prevalence of MS and describe the associated risk factors among patients ≥ 18 years old at a specialized nutritional care unit at the UNIRIO University Hospital.

Methods: The prevalence of MS was identified using NCEP-ATPIII and IDF in 414 patients, with the comparison made through kappa and concordance percentage. The Poisson univariate regression shows SM as the dependent variable while gender, age, nutritional status, schooling, income, marital status, alcoholism and smoking were the independent variables. The model was construed through the prevalence ratio with a significance level of 5%.

Results: Prevalence by the IDF criterion was slightly higher than that for the NCEP (61.1% vs 55.6%), with 93% concordance and kappa=0.855 (p value $\chi^2=0.000$). It was observed that SM increases with age, with no significant differences for gender or higher body mass index, with a significant effect-dose-response (linear p trend <0.001), suggesting a positive association between MS with age and body mass.

Conclusion: Despite the criteria used, the prevalence of MS is high among patients requiring nutritional care at a specialized healthcare unit. Age and excess body mass appeared as variables for predicting MS.

Keywords: Prevalence, Metabolic syndrome X, Outpatients

¹ Escola de Nutrição - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: leilaleao@gmail.com

Leila Sicupira Carneiro de Souza Leão | Escola de Nutrição - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Av. Pasteur, 296 3º andar - Urca - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 22290-240

Recebido em: 23/03/2010 | Aceito em: 15/04/2010

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) aparecem como o principal problema de saúde pública no mundo. No Brasil, principalmente na região sudeste, representaram 32,2% das mortes em 2007.^{1,2} Dentre os algoritmos utilizados para estimar o risco de DCV, destaca-se o escore de Framingham, que identifica indivíduos de alto, médio e baixo risco conforme a presença de idade avançada, hipercolesterolemia, reduzido HDL-c, hipertensão arterial e tabagismo.³ Entretanto, indivíduos que não apresentam estas alterações, notadamente hipercolesterolemia ou tabagismo, estariam expressando risco cardiovascular pela presença concomitante de hipertrigliceridemia, redução do HDL-c, excesso de gordura abdominal, elevação da pressão arterial e hiperglicemia, constituindo assim a síndrome metabólica (SM).⁴

A falta de consenso para o critério diagnóstico de SM resulta em estimativas variadas na sua prevalência e, apesar disso, observa-se um comportamento crescente em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Em estudos populacionais, estima-se que ela estaria entre 20,5% e 26,7% dos adultos nos Estados Unidos,⁵⁻⁸ entre 19,8% e 24% na Europa,^{9,10} e entre 18% e 30% em regiões do Brasil,¹¹⁻¹⁵ sendo mais evidente a sua ocorrência com a elevação da faixa etária.

Assim como nos estudos populacionais, estudos realizados em grupos específicos (hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos), como coorte de pacientes que demanda atendimento em unidades básicas de saúde e especializadas, descrevem prevalências bastante díspares (entre 27% e 87,0%)¹⁶⁻²⁵ de acordo com o tipo de doença predominante.

No Brasil, pouco se conhece sobre as características da SM em unidades especializadas do SUS. Assim, o presente estudo teve como objetivos estimar a prevalência de SM e avaliar fatores de risco associados em pacientes referenciados para atendimento nutricional.

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional transversal analítico, em população ≥ 18 anos ($n=414$), de ambos os sexos, que demandou o Ambulatório da Escola de Nutrição do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), no período compreendido entre 2006 e 2009.

As variáveis antropométricas peso e estatura foram obtidas a partir da aplicação das técnicas de Lohman²⁶.

A circunferência da cintura (CC) foi aferida com o indivíduo de pé e abdômen relaxado, passando-se a fita inelástica ao redor da área entre as costelas e a crista ilíaca, em plano horizontal.¹ Com os valores de peso e estatura, obteve-se o índice de massa corporal (IMC). A pressão arterial foi aferida segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia.²⁷ As informações laboratoriais foram obtidas pelos métodos de dosagem estabelecidos pelo Laboratório de Patologia do HUGG: glicemia obtida pelo método enzimático; insulina por eletroquimioluminescência; HDL por colorimetria sem precipitação; e os triglicerídeos pelo método GPO/PAP.

A variável dependente do estudo foi a SM, definida por dois critérios diagnósticos: do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III),⁴ o qual considera presença de SM quando o indivíduo apresenta pelo menos três dos seguintes componentes: pressão arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo (PA), glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL ou diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (GLI), triglicerídeos ≥ 150 mg/dL (TG), HDL-c < 40 mg/dL para os homens e < 50 mg/dL para as mulheres (HDL) e CC > 88 cm para as mulheres e CC > 102 cm para os homens (OA); e pela *International Diabetes Federation*²⁸ (IDF), a qual considera os mesmos componentes, porém com pontos de corte mais baixos para glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL) e CC (> 80 cm para mulheres e > 90 cm para homens).

Para comparar pacientes com e sem SM, os componentes foram analisados como variáveis contínuas por meio do teste t de Student para amostras independentes quando a distribuição era normal, e teste U de Man-Whitney quando a variável apresentava distribuição não paramétrica.

As prevalências globais da SM, estimadas pelos critérios NCEP-ATP III e IDF, foram comparadas pelo percentual de concordância e pelo kappa. Foram estimadas as prevalências dos componentes isolados da SM, pelo NCEP-ATP III, tais como: obesidade abdominal (OA), pressão arterial elevada (PA), hipertrigliceridemia (TG), HDL-c reduzido (HDL) e hiperglicemia (GLI) como variáveis binárias, de acordo com o sexo e a idade.

As variáveis independentes do estudo foram: sexo (masculino e feminino); idade (< 40 anos; 40 a 49 anos e > 50 anos); estado nutricional (eutrófico, sobrepeso e obeso); escolaridade (2º grau incompleto ou completo); renda (1 a 2 ou 3 a 5 salários mínimos); estado civil (casado/união consensual ou não casado); etilismo (não etilista, etilista ou ex-etilista); tabagismo (não fumante, ex-fumante ou fumante atual).

Inicialmente, foi realizado o teste do qui-quadrado ($p < 0,05$) entre SM e as variáveis preditoras. Em

Artigo Original

seguida, procedeu-se à análise de regressão de Poisson univariada e as variáveis estatisticamente significantes ($p < 0,20$) foram selecionadas para a análise multivariada, em ordem da maior para a menor significância. A interpretação do modelo foi realizada em termos de razão de prevalência (RP), considerando um nível de significância de 5%.

O modelo de regressão de Poisson foi escolhido devido à elevada prevalência do desfecho, evitando, assim, superestimativas das medidas de associação. As análises foram realizadas por meio do *software* estatístico *Stata* 8.0.

Este trabalho integra o projeto de pesquisa “Efeito dos Nutracêuticos na Síndrome Metabólica” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG, sob o nº 21/2006.

Resultados

O grupo estudado apresentou uma predominância de indivíduos do sexo feminino, com idade entre 40 e 60 anos, casados, com ensino fundamental completo e renda acima de dois salários mínimos (Tabela 1).

Na população estudada, as alterações mais frequentes foram pressão arterial elevada (36,3%), obesidade (16,8%) e dislipidemia (14,4%). A SM foi estimada em 55,6% (60,0% nos homens e 54,7% nas mulheres) pelo critério NCEP-ATP III e em 61,1% (68,0% nos homens e 59,7% nas mulheres) pela IDF. A comparação dos dois critérios resultou em um percentual de concordância de 93% ($kappa=0,855$; p valor $X^2=0,000$).

Embora a prevalência da SM não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($p=0,404$ e $p=0,182$ para NCEP e IDF, respectivamente), as mulheres apresentaram, em sua maioria, dois (21,0%) a três (28,5%) componentes da SM, enquanto os homens apresentaram quatro componentes (45,2%). Os componentes isolados mais frequentes para as mulheres foram obesidade abdominal e pressão arterial elevada. Para os homens, houve predomínio de pressão arterial elevada e hipertrigliceridemia (Figura 1).

A prevalência de pressão arterial elevada demonstrou comportamento crescente com o aumento da idade para indivíduos sem SM, enquanto os sindrômicos revelaram elevadas prevalências desde a idade mais jovem. A hiperglicemia foi observada principalmente nos pacientes com o diagnóstico da SM, sendo menos prevalente nos indivíduos mais jovens (Figura 2).

Pacientes com SM apresentaram idade mais avançada (50,1±12,7 anos vs 45,1±15,4 anos; $p < 0,001$) e médias

Tabela 1
Características socioeconômicas e demográficas dos pacientes estudados

Variáveis	População total (n = 414*)	
	n	%
Sexo		
Masculino	75	18,1
Feminino	339	81,9
Idade		
< 30 anos	44	10,6
30 a 39 anos	79	19,1
40 a 49 anos	91	22,0
50 a 59 anos	109	26,3
≥ 60 anos	91	22,0
Estado civil		
Solteiro	95	24,0
Casado	223	56,3
Viúvo/Divorciado	78	19,7
Escolaridade		
Até 1º grau incompleto	121	30,6
Até 2º grau incompleto	93	23,4
Até superior incompleto	182	46,0
Água		
Poço	20	5,1
Encanada	374	94,7
Pipa	1	0,3
Esgoto		
Rede	372	94,7
Fossa	17	4,3
Vala	4	1,0
Renda		
<2 salários mínimos	138	33,4
2 a 4 salários mínimos	249	60,1
≥ 5 salários mínimos	27	6,5
Etilismo		
Não etilista	130	34,6
Etilista	169	45,2
Ex-etilista	75	20,1
Tipo bebida		
Cerveja	113	63,1
Vinho	34	19,0
Combinados	32	17,9
Tabagismo		
Não fumante	181	46,4
Ex-fumante	169	43,3
Fumante atual	40	10,3

* as diferenças nos quantitativos representam dados ausentes

mais elevadas de todos os componentes individuais da SM (Tabela 2).

Os valores médios de HDL-c se apresentaram decrescentes enquanto os de circunferência da cintura, triglicerídeos séricos, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e glicemia de jejum elevaram-se à medida que ocorreu a agregação do número de componentes. Destaca-se o fato de que

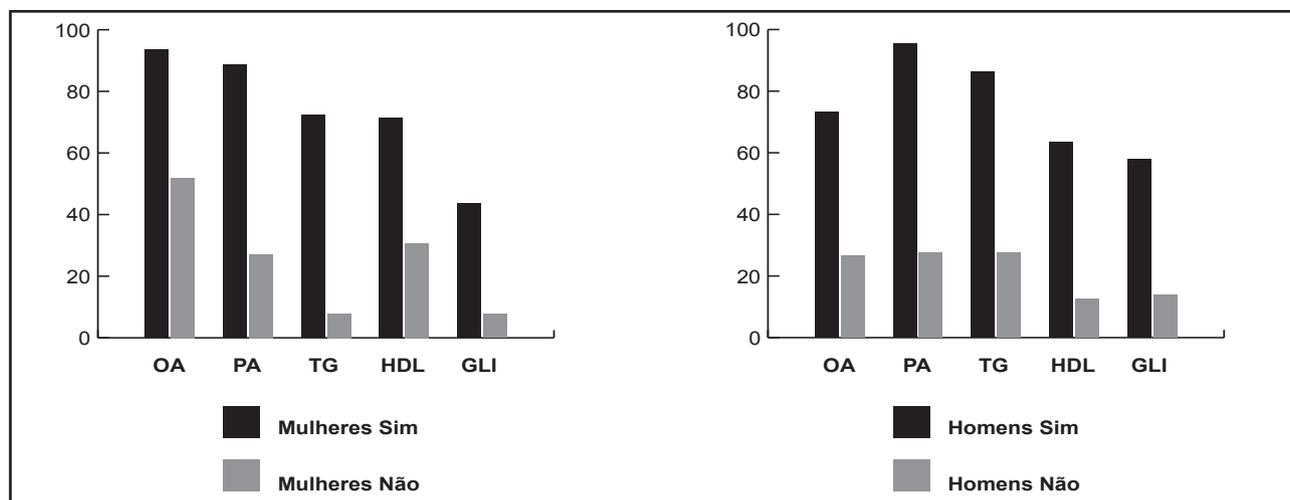


Figura 1
Prevalência dos componentes isolados segundo o diagnóstico de síndrome metabólica (NCEP-ATP III), por sexo. Mulheres sim/não=com/sem síndrome metabólica; Homens sim/não=com/sem síndrome metabólica; AO=obesidade abdominal; PA=pressão arterial elevada; TG=hipertrigliceridemia; HDL=lipoproteína de alta densidade reduzida; GLI=hiperglicemia

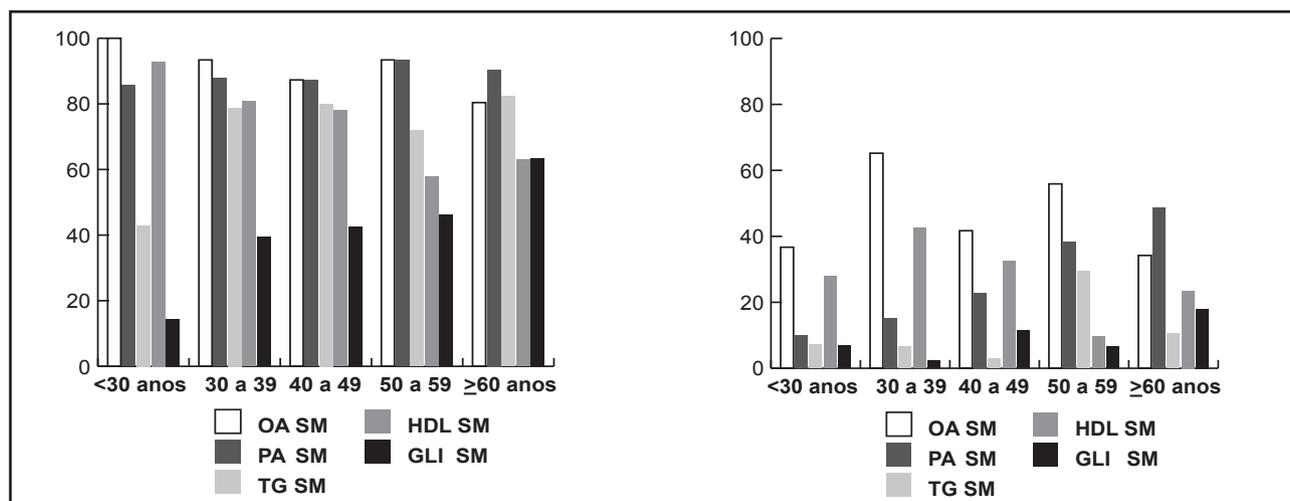


Figura 2
Prevalência dos componentes isolados segundo o diagnóstico de síndrome metabólica (NCEP-ATP III), por idade. OA SM=obesidade abdominal em síndrômicos; AO=obesidade abdominal em não síndrômicos; PA SM=pressão arterial elevada em síndrômicos; PA=pressão arterial elevada em não síndrômicos; TG SM=hipertrigliceridemia em síndrômicos; TG=hipertrigliceridemia em não síndrômicos; HDL SM=HDL reduzido em síndrômicos; HDL=HDL reduzido em não síndrômicos; GLI SM=hiperglicemia em síndrômicos; GLI=hiperglicemia em não síndrômicos

Tabela 2
Medidas de tendência central e dispersão dos componentes da síndrome metabólica (NCEP- ATP III) de acordo com sua presença ou sua ausência na população estudada

Variáveis	Síndrome Metabólica						p valor
	Sim n=227 (55,4%)			Não n=182 (44,6%)			
	n	Média	DP	n	Média	DP	
Componentes da SM							
Circunferência da cintura (cm)	221	104,7	12,3	172	91,3	15,2	<0,001*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	219	136,3	17,4	164	119,3	16,6	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	219	86,7	12,3	164	77,3	9,7	<0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	223	219,4	114,3	181	114,3	57,3	<0,001+
HDL-c (mg/dL)	203	45,0	10,4	164	54,6	13,0	<0,001*
Glicemia (mg/dL)	227	124,0	53,1	182	96,7	32,9	<0,001*

*teste t de Student para amostras independentes; +distribuição não normal. Teste não paramétrico U de Mann-Whitney

SM=síndrome metabólica; DP=desvio-padrão

Artigo Original

os valores medianos somente atendem ao ponto de corte proposto para diagnóstico da SM, quando três componentes estão agregados (Tabela 3).

Dentre as variáveis preditoras da SM, a idade, o estado nutricional e o etilismo apresentaram RP brutas com

efeito-dose-resposta significativa. Contudo, após ajuste com todas as outras variáveis analisadas, somente a idade e o excesso de massa corporal total mantiveram a significância estatística, sugerindo uma associação positiva entre idade e índice de massa corporal com a SM (Tabela 4).

Tabela 3
Médias e desvios-padrão dos componentes da síndrome metabólica (NCEP- ATP III) segundo o número de seus componentes* encontrados na população estudada

Componentes	Número de componentes da síndrome metabólica					
	0	1	2	3	4	5
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
CC (cm)	77,5 (7,4)	89,9 (14,1)	99,8 (13,5)	102,8 (13,7)	105,8 (11,9)	107,3 (12,6)
PAS (mmHg)	109,7 (12,2)	117,6 (13,7)	126,0 (19,8)	133,4 (18,4)	139,5 (16,8)	135,2 (16,6)
PAD (mmHg)	71,5 (8,5)	76,8 (7,8)	80,3 (11,4)	84,8 (12,3)	89,7 (11,5)	83,0 (12,8)
TG (mg/dL)	86,8 (22,1)	107,2 (38,4)	121,6 (55,9)	167,0 (110,4)	248,1 (117,3)	296,7 (223,8)
HDL (mg/dL)	61,7 (10,9)	53,9 (12,3)	51,9 (13,9)	48,4 (11,6)	42,8 (9,1)	40,5 (7,0)
GLI (mg/dL)	86,9 (8,9)	93,2 (28,1)	102,3 (43,4)	107,9 (31,6)	125,0 (58,4)	179,2 (68,8)

*perdas por ausência de informações sobre os cinco critérios=58

CC=circunferência da cintura; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; TG=triglicerídeos séricos; HDL=HDL colesterol sérico; GLI=glicose sérica

Tabela 4
Prevalência de síndrome metabólica e razão de prevalência bruta e ajustada segundo as variáveis independentes (NCEP- ATP III) encontradas nos pacientes estudados

Variáveis	n=414	Prevalência (IC 95%)	p valor χ^2	Razão de prevalência bruta (IC 95%)	Razão de prevalência ajustada (IC 95%)
Sexo					
Masculino	75	60,0 (48,0 – 71,1)	0,392	1,0	1,0
Feminino	339	54,5 (49,0 – 59,8)		0,9 (0,7 – 1,1)	0,9 (0,6 -1,3)
Idade					
< 40 anos	123	38,2 (29,6 – 47,4)		1,0	1,0
40 a 49 anos	91	60,4 (49,6 – 70,5)	<0,001	1,6 (1,2 – 2,1)	1,7 (1,1 – 2,6)
≥ 50 anos	200	64,0 (56,9 – 70,6)		1,7 (1,6 – 2,1)†	1,7 (1,2 – 2,5)†
Estado nutricional					
Eutrófico	59	11,9 (4,9 – 22,9)		1,0	1,0
Sobrepeso	109	47,7 (38,1 – 57,5)	<0,001	4,0 (2,0 – 8,3)	3,6 (1,6 – 8,0)
Obeso	241	70,7 (64,8 – 76,7)		6,0 (3,0 – 12,1) †	5,3 (1,6 – 8,0)†
Escolaridade					
2º grau incompleto	215	57,7 (50,4 – 64,1)	0,433	1,0	1,0
2º grau completo	200	53,0 (46,3 – 60,6)		0,9 (0,8 – 1,1)	0,9 (0,7 – 1,3)
Renda					
1 a 2 salários mínimos	138	48,6 (39,9 – 57,2)	0,043	1,0	1,0
3 a 5 salários mínimos	276	59,1 (53,0 – 64,9)		1,2 (1,0 – 1,5)	1,2 (0,8– 1,6)
Estado civil					
Casado/União consensual	173	49,7 (42,6 – 57,9)	0,061	1,0	1,0
Não casado	224	59,8 (52,9 – 66,3)		1,2 (1,0 – 1,4)	1,0 (0,7 – 1,3)
Etilismo					
Não etilista	130	46,9 (37,2 – 55,1)		1,0	1,0
Etilista	169	56,2 (49,0 – 64,4)	0,011	1,2 (1,0 – 1,5)	1,0 (0,7 – 1,5)
Ex-etilista	76	68,4 (56,6 – 78,9)		1,5 (1,2 – 1,9)†	1,5 (0,9 – 2,0)
Tabagismo					
Não fumante	181	56,4 (48,3 – 63,3)		1,0	1,0
Ex-fumante	170	52,9 (45,4 – 61,0)	0,863	0,9 (0,8 – 1,2)	0,9 (0,6 – 1,2)
Fumante atual	40	52,5 (36,1 – 68,5)		0,9 (0,7 – 1,3)	0,8 (0,5 – 1,4)

* as diferenças nos quantitativos representam dados ausentes; † p de tendência linear <0,001

Discussão

O estudo revelou uma elevada prevalência de SM (55,6%), concordando com os achados de outros estudos em populações específicas que apresentavam alguma doença associada.^{23-25,29,30}

A elevada concordância nas prevalências do presente trabalho entre os critérios NCEP-ATPIII e IDF também foi identificada em outros estudos nacionais e internacionais.²¹⁻²⁴ Embora o diagnóstico da SM ainda esteja em discussão, Dekker et al.³¹ ao compararem diferentes critérios no *The Hoorn Study*, encontraram um risco duas vezes maior de desenvolver DCV para quem tem SM, com mínimas diferenças entre as definições aplicadas, sugerindo que o problema de saúde pública associado à SM é substancial, independente do critério diagnóstico utilizado.

Apesar de o problema da obesidade no Brasil se expressar mais para as mulheres, no presente estudo não foi observada diferença significativa na prevalência de SM entre os sexos. Outros estudos realizados em populações específicas em Portugal,¹⁸ Itália,¹⁹ Colômbia^{20,25} e Japão³⁰ também não foram concordantes sobre a caracterização da SM entre os sexos.

Contudo, vale ressaltar que o problema do excesso de peso na população brasileira apresentou-se estável para as mulheres desde 1989 até 2003, enquanto para os homens mostrou uma tendência de incremento no mesmo período.³² Além disso, no inquérito populacional do VIGITEL³³ foi observado que todos os fatores de risco cardiovascular avaliados como tabagismo, etilismo, excesso de peso, menor consumo de fibras e maior de gorduras estão mais prevalentes no sexo masculino para todas as idades e níveis de escolaridade.

Sobre os componentes isolados da SM, este estudo revelou uma elevada prevalência de obesidade abdominal nas mulheres (CC>88cm) e pressão arterial elevada nos homens, concordante com dois estudos populacionais nos EUA,^{6,8} sugerindo que a medida da CC para homens (CC>102cm) identificaria obesidade abdominal apenas quando esta se apresentasse muito elevada, não acompanhando o aumento das alterações metabólicas descritas. O estudo populacional de Barbosa et al.¹² questiona a capacidade de captação dos valores de corte de CC do NCEP-ATP III. Os autores concluíram que os valores subestimaram a prevalência de SM em 50% na população de 1.437 adultos da cidade de Salvador, com destaque para a população masculina. Os autores, a partir da construção da curva ROC, sugeriram pontos de corte mais baixos para a medida da CC (84cm para mulheres e 88cm para homens).

A distribuição da frequência dos componentes isolados entre os indivíduos com e sem SM foi semelhante ao estudo de Oliveira et al.,¹⁵ que observou maior prevalência de obesidade abdominal e pressão arterial elevada e menor de hiperglicemia no semiárido baiano, sugerindo que a elevação dos níveis pressóricos fosse a primeira alteração ocasionada pelo quadro de excesso de gordura abdominal. A hiperglicemia, ao se expressar seis vezes mais frequente no grupo com SM do presente estudo e 4,5 vezes no estudo de Oliveira et al., revelaria a estreita relação entre o metabolismo alterado da glicose e a SM.

Essa menor proporção de indivíduos com hiperglicemia poderia se associar ao fato de que as células-beta do pâncreas possuem uma capacidade de aumentar a produção e a secreção de insulina. Desse modo, quando os tecidos periféricos se tornam resistentes à ação desse hormônio, não haveria necessariamente elevação dos níveis de glicose, pois ocorreria um quadro de hiperinsulinemia crônica, o qual mantém por certo tempo a homeostase glicêmica.³⁴

Sobre os componentes da SM em relação à sua agregação, este estudo revelou um incremento das medidas-resumo, a partir da presença concomitante de três alterações metabólicas, sugerindo gravidade de risco para DCV. As médias mais elevadas dos componentes isolados da SM para indivíduos com o diagnóstico em relação à ausência do mesmo, poderia confirmar a escolha das cinco variáveis que estão relacionadas ao risco cardiovascular.

O aumento da prevalência da SM com o avançar da idade também foi descrito por outros estudos nacionais e internacionais, tanto em população geral quanto específica. Sorkhou et al.³⁵ estimaram prevalências de 28,2% em indivíduos entre 40 anos e 55 anos a 41,9% naqueles com mais de 55 anos de idade. No estudo de Sartorio et al.²² foi observada uma prevalência 2,6 vezes maior de SM no grupo >40 anos e 3,8 vezes maior para o grupo >60 anos.

A associação identificada para o grupo etário >40 anos do HUGG, embora tenha apresentado menor magnitude que de outros estudos, aponta para a necessidade de assistência precoce, visando à prevenção primária de eventos aterogênicos. As alterações ocorridas com o avançar da idade relacionadas à distribuição de gordura corporal, principalmente na região intra-abdominal, associadas à redução da sensibilidade à insulina, poderiam explicar o aumento da prevalência da SM com o avançar da idade.³⁶

A associação entre massa corporal e SM, independente da presença de outras variáveis sociodemográficas,

Artigo Original

revela a influência do excesso de peso na determinação da SM. Resultados mais elevados foram descritos por Park et al.⁷ que relataram razão de chances de 67,7 para homens e 34,5 para mulheres com IMC ≥ 35 kg/m², em comparação a indivíduos com peso normal.

Este trabalho apresenta algumas limitações, como o reduzido número de indivíduos do sexo masculino em relação ao sexo feminino, que pode ter comprometido a análise comparativa entre os sexos. Além disso, o desenho transversal, por coletar simultaneamente informações sobre as exposições e o desfecho, não permite conclusões definitivas sobre a relação de causalidade a partir dos resultados observados.

Como aspecto positivo pode-se citar a escolha do modelo de regressão de Poisson, sugerido para estudos nos quais elevadas prevalências são estimadas, evitando medidas de associação superestimadas. Estes achados ressaltam a importância do desenvolvimento de mais pesquisas sobre a identificação e a caracterização da SM em outras unidades de atendimento especializado, a fim de se identificar fatores preditores da SM, reorganizar o processo de trabalho na abordagem dos pacientes, proporcionando um tratamento mais direcionado.

Conclusões

Neste trabalho, identificou-se que a prevalência de SM em pacientes que demandam atendimento nutricional em unidade de atenção especializada é elevada, independente do critério diagnóstico aplicado, sendo as variáveis preditoras da SM o excesso de peso corporal e a idade.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

Este artigo é parte da tese de Doutorado da acadêmica Leila Sicupira Carneiro de Souza Leão do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz.

Referências

1. World Health Organization. Obesity – preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO consultation on obesity; 1998.
2. Ministério da Saúde. [homepage na Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Uma análise da situação de saúde. Perfil de mortalidade do brasileiro. Brasília. [acesso em nov. 2008]. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2007;88(supl I).
4. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005;84(supl I).
5. Tull ES, Thurland A, LaPorte RE. Metabolic syndrome among Caribbean-born persons living in the U.S. Virgin Islands. Rev Panam Salud Publica. 2005;18(6):418-26.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA. 2002;287(3):356-59.
7. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med. 2003;163:427-36.
8. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care. 2004;27(10):2444-449.
9. Moebus S, Hanisch JU, Neuhäuser M, Aidelburger P, Wasem J, Jöckel K. Assessing the prevalence of the metabolic syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. GMS Ger Med Sci. 2006;4:Doc 07.
10. Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalência de síndrome metabólica na cidade do Porto. Rev Port Cardiol. 2004;23(1):45-52.
11. Souza LJ, Gicovate Neto C, Chalita FEB, Reis AFF, Bastos DA, Souto Filho JTD, et al. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(6):669-76.
12. Barbosa PJB, Lessa I, Almeida Filho N, Magalhães LBNC, Araújo J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol. 2006;87:407-14.
13. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in a urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. Int J Cardiol. 2007;129(2):259-65.
14. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(7):1143-152.
15. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(3):456-65.

16. Bringuentti I, Leão LSCS, Koifman R, Barros EG. Prevalência de síndrome metabólica e características associadas em uma população ambulatorial no Rio de Janeiro. *Nutrição Brasil*. 2009;8:309-15.
17. Picon PX, Zanatta CM, Gerchman F, Zelmanovitz T, Gross JL, Canani LH. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):264-70.
18. Monteiro S, Dias P, Madeira S, Moura P, Silva JM, Providencia LA, et al. Síndrome metabólica numa consulta de dislipidemia. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(9):821-31.
19. Arcucci O, Simone G, Izzo R, Rozza F, Chinali M, Rao MA, et al. Association of suboptimal blood pressure control with body size and metabolic abnormalities. *J Hypertens*. 2007;25(11):2296-300.
20. Lombo B, Villalobos C, Tique C, Satizábal C, Franco CA. Prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes que asisten al servicio Clínica de Hipertensión de la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Rev Col Cardiol*. 2006;12(6):472-78.
21. Correia F, Poínhos R, Freitas P, Pinhão S, Maia A, Carvalho D, et al. Prevalência da síndrome metabólica: comparação entre os critérios ATPIII e IDF numa população feminina com obesidade severa. *Acta Med Port*. 2006;19:286-94.
22. Sartorio A, Agosti F, Adorni F, Pera F, Lafortuna CL. Effect of age, degree and distribution of adiposity on the prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of obese Italian women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(2):225-33.
23. Bulhões K, Araújo L. Metabolic syndrome in hypertensive patients: correlation between anthropometric data and laboratory findings. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1624-626.
24. Ranjith N, Pegoraro RJ, Naidoo DP, Esterhuizen TM. Metabolic syndrome in young Asian Indian patients with myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr*. 2007;18:228-33.
25. Lombo B, Satizábal C, Villalobos C, Tique C, Kattah W. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes diabéticos. *Acta Med Colomb*. 2007;32(1):9-15.
26. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics; 1988.
27. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(4):256-312.
28. International Diabetes Federation. [homepage on the Internet] The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [cited 2008 Oct.]. Available from: <<http://www.idf.org>>
29. Bopp M, Barbiero S. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes de um ambulatório do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (RS). *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):473-77.
30. Ohta Y, Tsuchihashi T, Arakawa K, Onaka U, Ueno M. Prevalence and lifestyle characteristics of hypertensive patients with metabolic syndrome followed at an outpatient clinic in Fukuoka, Japan. *Hypertens Res*. 2007;30(11):1077-1081.
31. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpel G, Stehouwer CDA, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112:666-73.
32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamento familiar: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil, 2002-2003. Rio de Janeiro: IBGE; 2004.
33. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2007: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília (DF); 2008.
34. Gagliardi ART. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica. *Rev SOCESP*. 2004;14(4):557-66.
35. Sorkhou EI, Al-Qallaf B, Al-Namash HA, Ben-Nakhi A, Al-Batish MM, Habiba AS. Prevalence of metabolic syndrome among hypertensive patients attending a primary care clinic in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2004;13:39-42.
36. Obisesan TO, Aliyu MH, Bond V, Adams RG, Akomolafe A, Rotimi CN. Ethnic and age-related fat free mass loss in older Americans: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *BMC Public Health*. 2005;5:41.

Avaliação dos Efeitos da Reabilitação Cardíaca em Pacientes Pós-Infarto do Miocárdio

Artigo
Original

Assessment of the Effects of Cardiac Rehabilitation in Patients post Myocardial Infarction

2

John Richard Silveira Berry,¹ Ademir Batista da Cunha^{1,2}

Resumo

Fundamentos: O princípio dos programas de reabilitação cardíaca é permitir aos pacientes com diagnóstico de cardiopatias retornar à vida produtiva e ativa apesar das limitações impostas por seu processo patológico.

Objetivo: Avaliar os efeitos metabólicos, hemodinâmicos e bioquímicos obtidos através do programa de reabilitação cardíaca após infarto do miocárdio.

Métodos: Estudo prospectivo, observacional, incluindo 27 homens e 10 mulheres, com idade variando entre 20 anos e 80 anos (idade média 56 anos), com estabilidade clínica e hemodinâmica, fração de ejeção >40% (método de Simpson), em uso regular de fármacos e assiduidade >75% às sessões de reabilitação cardíaca. A prescrição do exercício foi individual, três vezes por semana, 90min por sessão, e intensidade de esforço determinada pelo limiar ventilatório obtido através do teste de exercício cardiorrespiratório.

Resultados: Dos 37 pacientes avaliados, observou-se aumento de 14% no $V'O_2$ pico ($p=0,0001$) e 9,2% no pulso de oxigênio ($p=0,005$). Aumento na frequência cardíaca máxima de 6,2% ($p=0,0001$), na frequência de recuperação de 2,4% ($p=0,0005$) e na pressão arterial sistólica máxima de 6%. Houve redução nos níveis séricos do colesterol total ($p=0,006$), fração LDL-c ($p=0,004$), triglicérides ($p=0,01$), glicose ($p=0,006$), hemoglobina-glicada ($p=0,02$) e elevação da fração HDL-c ($p=0,0001$). Não foi verificada variação significativa em relação a PCR-T.

Conclusão: A reabilitação cardíaca melhora a capacidade funcional, a eficiência do sistema cardiorrespiratório e o perfil bioquímico dos pacientes pós-infarto do miocárdio.

Palavras-chave: Infarto do miocárdio, Reabilitação cardíaca, Capacidade funcional, Teste de exercício cardiorrespiratório

Abstract

Background: The basic principle of cardiac rehabilitation programs is to allow patients diagnosed with cardiopathies to return to a productive and active lives, despite the constraints imposed by their pathological processes.

Objective: To evaluate the metabolic, hemodynamic and biochemical effects obtained through cardiac rehabilitation programs post myocardial infarction.

Methods: This prospective observational study encompasses 27 men and 10 women between 20 and 80 years old (mean age: 56 years), with clinical and hemodynamic stability, ejection fraction of >40% (Simpson method), making regular use of drugs and >75% attendance at cardiac rehabilitation sessions. The exercise prescriptions were individual, with each session lasting ninety minutes three times a week, measuring effort intensity by the ventilation threshold obtained through the cardio-respiratory test.

Results: Among the 37 patients evaluated, there was a 14% increase in the $V'O_2$ peak ($p=0.0001$) and 9.2% in the oxygen pulse ($p=0.005$), as well as the maximum heart rate of 6.2% ($p=0.0001$), the recovery rate of 2.4% ($p=0.0005$) and the maximum systolic blood pressure of 6%. There was a reduction in the serum total cholesterol ($p=0.006$), LDL-C ($p=0.004$), triglycerides ($p=0.01$), glucose ($p=0.006$), glycated hemoglobin, ($p=0.02$) and increased HDL-c ($p=0.0001$). There was no significant variation in the PCR-T.

Conclusion: Cardiac rehabilitation programs enhance functional capacity and cardio-respiratory system efficiency, as well as the biochemical profiles of patients after acute myocardial infarction.

Keywords: Myocardial infarction, Cardiac rehabilitation, Functional capacity, Cardio-respiratory exercise test

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

² Instituto Nacional de Cardiologia (INC) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2000, ocorreram 16,7 milhões de óbitos, dos quais 7,2 milhões atribuídos à doença arterial coronariana (DAC).¹ Estudos prospectivos estimam que, em 2020, esses números ultrapassem a casa dos 40 milhões.² O crescimento acelerado da doença arterial coronariana, em países em desenvolvimento, representa uma das questões de saúde pública mais relevantes do momento, sendo responsáveis por cerca de 76% de óbitos por doenças cardiovasculares.

No Brasil, a doença arterial coronariana é a segunda causa de óbito, perdendo apenas para a doença vascular cerebral.³ De acordo com dados do Datasus,⁴ no período de 1995 a 2005, ocorreram 362.998 internações em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS) por infarto agudo do miocárdio (IAM).

A melhor compreensão da fisiopatologia do infarto agudo do miocárdio permitiu grande avanço na abordagem terapêutica dessa entidade nosológica, porém apesar de todo o progresso científico e tecnológico permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo ocidental.⁵

Neste milênio depara-se com um novo paradigma: a doença arterial coronariana se transformou em verdadeira epidemia mundial, observando-se um aumento em progressão geométrica. Nesse cenário, é essencial a adoção de medidas preventivas para evitar a progressão e recorrência da doença coronariana e minimizar suas sequelas, objetivando a reintegração do indivíduo às suas atividades sociais e laborativas e preservando sua qualidade de vida.⁶

As ações em cardiologia preventiva são baseadas na prevalência e nas taxas de mortalidade das síndromes coronarianas agudas. A diminuição do ônus da doença arterial coronariana, particularmente do IAM, poderia ser iniciada pela redução dos fatores de risco que, comprovada e independentemente, estejam associados com sua ocorrência.

O estudo Avaliação dos Fatores de Risco para Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil (AFIRMAR)⁷ e o registro *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE)⁸ foram fundamentais para o estabelecimento de políticas de saúde preventivas no Brasil, tanto referentes às estratégias populacionais como à prática clínica diária.

Uma das principais estratégias na abordagem da cardiopatia isquêmica, em especial após infarto agudo do miocárdio, é o programa de reabilitação cardíaca,

definido como o somatório das atividades necessárias para garantir aos pacientes portadores de cardiopatia as melhores condições físicas, mentais e sociais, de forma que consigam, por seu próprio esforço, reconquistar uma posição normal na comunidade e levar uma vida ativa e produtiva.⁹ Esses programas são delineados para minimizar os efeitos fisiopatológicos e psicológicos das doenças cardiovasculares, atuando favoravelmente na modificação dos fatores de risco, estabilizando ou até mesmo revertendo o processo aterosclerótico.¹⁰

Os programas de reabilitação cardíaca consistem em uma abordagem individualizada dos pacientes, realizada por uma equipe multiprofissional, que compreende além do exercício físico, de orientações nutricionais, psicossociais e estímulos a mudanças dos hábitos de vida. Inúmeros trabalhos científicos têm comprovado sua eficácia, porém fica-se perplexo ao saber que apenas de 10% a 20% da população americana, de dois milhões de indivíduos elegíveis por ano pós-infarto agudo do miocárdio, participam desses programas.

No Brasil, o panorama não é diferente. O número de serviços de reabilitação cardíaca encontra-se muito aquém da demanda de indivíduos que poderiam ser beneficiados. Conhecedor de tal realidade, o Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em parceria com a Sociedade Brasileira de Medicina Esportiva, recentemente editou um documento com a intenção de contribuir para o surgimento de ações políticas que priorizem a implantação de serviços de reabilitação cardíaca, algo imprescindível para saúde pública do país.¹¹

Metodologia

Estudo prospectivo, observacional, usando-se como controle o próprio indivíduo, analisado em dois momentos diferentes: pré e pós-participação ao programa. O estudo foi realizado no período de julho 2007 a maio 2008, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense sob o número 144/07 (CAAE=3113.0000.258-07).

O diagnóstico principal da amostra foi infarto agudo do miocárdio por doença coronariana obstrutiva definida por cateterismo cardíaco, tratado na fase aguda com revascularização miocárdica. Os critérios de inclusão considerados foram: idade entre 20 anos e 80 anos; estabilidade clínica e hemodinâmica; fração de ejeção >40% (método de Simpson); uso regular de betabloqueador, estatina, ácido acetilsalicílico (AAS), inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou

bloqueador dos receptores de angiotensina, e clopidogrel (pacientes submetidos à angioplastia); e assiduidade superior a 75% às sessões de reabilitação cardíaca. Foram excluídos os pacientes que tiveram reajuste nas doses dos medicamentos ou mesmo modificação no esquema terapêutico.

A prescrição do exercício foi individual, com frequência de três vezes por semana e duração de 90 minutos por sessão. A intensidade de esforço foi determinada pelo limiar ventilatório obtido através do teste de exercício cardiorrespiratório com protocolo de rampa; a frequência cardíaca mínima de treinamento foi definida como a obtida 5% abaixo do limiar ventilatório I, e a frequência máxima como aquela 15% acima do limiar ventilatório I.

As sessões de exercício foram divididas em quatro etapas: exercícios aeróbios em esteira rolante / bicicleta ergométrica de frenagem elétrica - duração de 20 minutos a 40 minutos por sessão; exercícios de contrarresistência (força) prescritos e supervisionados pela equipe de professores de educação física após avaliação corporal; exercícios de flexibilidade; e exercícios de alongamento.

O programa de reabilitação cardíaca é baseado nas normas da Sociedade Brasileira de Cardiologia apresentadas no I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular, editado em 1997, e posteriores atualizações ditadas pelas diretrizes da SBC.

Os testes de exercício cardiorrespiratório (ergoespirometria) foram realizados pelo mesmo profissional, no período da manhã. Os pacientes foram orientados a não ingerir cafeína, tabaco ou álcool, e estar em uso regular das medicações.

A coleta de gases expirados foi feita por sistema aberto, utilizando-se um bocal de silicone, mantendo-se as narinas ocluídas com clipe nasal. Utilizou-se o pneumotacógrafo de tamanho médio, respeitado o biotipo dos pacientes e também uma escala visual de percepção do cansaço no sentido de o paciente expressar seu nível de cansaço muscular ou respiratório e o momento para a interrupção do esforço. A análise dos gases expirados foi realizada pelo analisador VO 2000, o qual foi calibrado no início de cada exame e aferido durante o estudo pela empresa CAEL. Foi utilizado o *software* ELITE versão 2.3, da empresa MICROMED para o processamento dos dados colhidos durante o teste.

A preparação do teste seguiu as orientações da Diretriz Brasileira de Ergometria, optando-se pelo sistema de derivações de Mason-Likar modificado com 13 derivações. Foram considerados critérios para a

interrupção do teste de exercício cardiorrespiratório: teste sintoma-limite, precordialgia típica, arritmias malignas, distúrbios graves da condução atrioventricular (bloqueio atrioventricular do segundo grau (Mobitz II) e do terceiro grau), infradesnível do segmento ST ($\geq 2,0$ mm do tipo horizontal), não progressão (elevação) da pressão arterial sistólica ou queda da pressão arterial durante a realização do esforço. A fase de recuperação foi definida por recuperação ativa (*cool-down*) nos primeiros dois minutos da recuperação, com inclinação da esteira a 0% e velocidade a 3,0km/hora. Ao final do segundo minuto de recuperação o ergômetro foi desligado, sendo o paciente monitorado até o sexto minuto da recuperação em posição ortostática. O coeficiente respiratório (R), representado pela relação $VCO_2/V'O_2$, variou de 1,08 a 1,10 demonstrando que os indivíduos alcançaram intensidades de esforço semelhantes entre os testes pré e pós-reabilitação.

Avaliações psicológicas e nutricionais foram realizadas antes da participação no programa e a cada 60 dias durante a permanência no programa, objetivando controle ponderal, melhora do perfil bioquímico, reeducação nutricional e suporte psicológico.

Para verificar a existência de variação significativa nos parâmetros do teste de exercício cardiorrespiratório e nas medidas laboratoriais de pré para pós-reabilitação, aplicou-se o teste t de Student pareado ou o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. Utilizou-se o teste de McNemar corrigido para verificar a existência de variação significativa na proporção de alteração das medidas laboratoriais da pré para a pós-reabilitação.

Testes não paramétricos foram utilizados, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (gaussiana) em razão da dispersão dos dados e da falta de simetria da distribuição. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%, ou seja, quando o valor de $p \leq 0,05$ considerava-se significância estatística.

A análise estatística foi processada pelo software estatístico *SAS^R System 6.04*. Os resultados fornecem média, desvio ou erro-padrão, mediana, valores mínimo e máximo dos parâmetros das variáveis obtidas pelo teste de exercício cardiorrespiratório (TECR) nas fases pré-participação e pós-participação ao programa de reabilitação cardíaca, assim como as variações absolutas e relativas entre os dois momentos analisados.

As variações absolutas e relativas para cada parâmetro foram calculadas através das seguintes fórmulas:

1) Variação absoluta = (B - A)

2) Variação relativa = (B - A / A) x 100

- 3) Delta (Δ) = $(FC_{(pico)} - FC_{(recuperação\ 1')})$
 4) Delta (Δ) relativo = $(FC_{(pico)} - FC_{(recuperação\ 1')}) / FC_{(pico)} \times 100$
 5) Variação do delta (Δ) relativo = (delta relativo no pós - delta relativo no pré)

Onde:

A = parâmetro no teste pré-participação

B = parâmetro no teste pós-participação

$FC_{(pico)}$ = frequência cardíaca medida no pico do exercício

$FC_{(recuperação\ 1')}$ = frequência cardíaca medida no primeiro minuto da recuperação

Delta (Δ) = representa o resultado da subtração $FC_{(pico)}$ e $FC_{(recuperação\ 1')}$

Resultados

Foram selecionados e avaliados 37 pacientes com média de idade de 56 anos ($\pm 9,7$ anos), sendo 27 (73%) do sexo masculino e 36 (97,3%) de cor branca. Todos foram tratados na fase aguda da doença através de revascularização miocárdica; 21 (56,8%) realizaram angioplastia com implante de *stent*, e 18 (43%) foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica como apresentado na Tabela 1.

Capacidade Funcional

A capacidade funcional medida diretamente através do teste de exercício cardiorrespiratório mostrou um aumento de 14,3% no $V'O_{2\ pico}$ ($p=0,0001$). Vários estudos têm correlacionado o aumento da capacidade funcional com a redução de mortalidade (Tabela 2).

Pulso de Oxigênio

O pulso de oxigênio, obtido através da relação do consumo de oxigênio e frequência cardíaca no pico

do esforço ($V'O_{2\ pico} / FC$), aumentou 9,2% após seis meses de reabilitação ($p=0,005$). Esse aumento tem sido correlacionado com a melhora da eficiência do coração ao esforço realizado (Tabela 3).

Tabela 1
Características da população estudada

Variáveis	Categoria	n	(%)
Cor	Branca	36	97,3
	Parda	1	2,7
Sexo	Masculino	27	73,0
	Feminino	10	27,0
Infarto do miocárdio	Sim	37	100
	Não	0	0
Hipertensão arterial	Sim	25	67,6
	Não	12	32,4
Diabetes tipo I	Sim	2	5,4
	Não	35	94,6
Diabetes tipo II	Sim	8	21,6
	Não	29	78,4
Dislipidemia	Sim	34	91,9
	Não	3	8,1
Tabagismo	Sim	20	54,1
	Não	17	45,9
Obesidade	Sim	15	40,5
	Não	22	59,5
Sedentarismo	Sim	31	83,8
	Não	6	16,2
Nº de vasos com lesão	1	10	27,0
	2	4	10,8
	3	23	62,2
Angioplastia	Sim	21	56,8
	Não	6	43,2
Cir. card. revasc.	Sim	18	48,6
	Não	19	51,4

Cir. card. revasc.=cirurgia cardíaca de revascularização

Tabela 2
Análise da capacidade funcional representada pelo o $V'O_2$ e MET

Variáveis	n	Média	DP/EP ^a	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor ^b
$V'O_2$ (pico) pré-reabilitação	37	18,9	4,0	18,62	10,13	26,71	0,0001
$V'O_2$ (pico) pós-reabilitação	37	21,5	5,4	21,32	11,88	34,15	
Variação absoluta $V'O_2$ (pico) pré	37	2,6	0,6	2,20	- 4,79	16,71	0,0001
Variação relativa $V'O_2$ (pico) pós	37	14,3	3,2	11,80	- 17,90	99,20	
MET (pico) pré-reabilitação	37	5,4	1,3	5,23	2,8	26,71	0,0003
MET (pico) pós-reabilitação	37	6,1	1,5	6,09	3,37	34,15	
Variação absoluta MET (pico)	37	0,7	0,2	0,66	- 2,96	4,69	0,0003
Variação relativa MET (pico)	37	14,3	3,6	12,70	- 33,3	97,50	

DP=desvio-padrão; EP=erro-padrão

^(a) para a variação absoluta e relativa foi computado o erro-padrão e não o desvio-padrão

^(b) significativo em torno de 5%

Tabela 3
Análise da variação do pulso de oxigênio ($VO_2/FC = \text{ml/batimentos}$)

Variáveis	n	Média	DP/EP ^a	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor ^b
Pulso de O ₂ pré-reabilitação	37	10,9	2,8	10,5	6,0	18,7	0,005
Pulso de O ₂ pós-reabilitação	37	11,7	3,0	10,8	6,7	18,5	
Var. absoluta pulso O ₂ pré-reabilitação	37	0,8	0,3	0,7	-2,3	6,7	0,005
Var. relativa pulso O ₂ pós-reabilitação	37	9,2	3,1	8,6	-23,7	73,6	

DP=desvio-padrão; EP=erro-padrão; Var.=variação

^(a) para a variação absoluta e relativa foi computado o erro-padrão e não o desvio-padrão

^(b) significativo em torno de 5%

Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca (FC) foi analisada em quatro momentos do teste de exercício cardiorrespiratório: repouso, exercício submáximo, exercício máximo e recuperação.

Observou-se uma elevação de 4,5% na FC de pico ($p=0,0001$) em relação ao TECR pré e pós-programa de reabilitação (Figura 1); redução na FC submáxima para uma mesma carga de trabalho (Figura 2); e um aumento na queda da FC de recuperação de 5,7% ($p=0,0005$), demonstrando maior atividade parassimpática no início da recuperação (Figura 3). Não foi observada diferença em relação à frequência de repouso ($p=0,08$), embora vários trabalhos científicos já tenham evidenciado sua redução.

Pressão Arterial Sistólica e Diastólica

A pressão arterial sistólica (PAS), obtida através do TECR pré e pós-participação ao programa de reabilitação cardíaca, elevou-se em 6% ($p=0,003$), sugerindo melhora do desempenho cardíaco. A pressão arterial diastólica não se modificou.

Ventilação Máxima (VE)

A ventilação máxima, obtida através do TECR, pré e pós-participação ao programa de reabilitação cardíaca, aumentou em 18,4%, demonstrando melhora na eficiência ventilatória ($p=0,0002$).

Classificação Funcional da *New York Association* (NYHA)

Foi observado melhora da classe funcional em 24,4% dos pacientes em classe funcional II, que passaram a ser classificados como classe funcional I ($p=0,038$) ao final do programa de reabilitação. Esse achado se correlaciona com a melhora da capacidade funcional e, consequentemente, redução da mortalidade (Figuras 4 e 5).

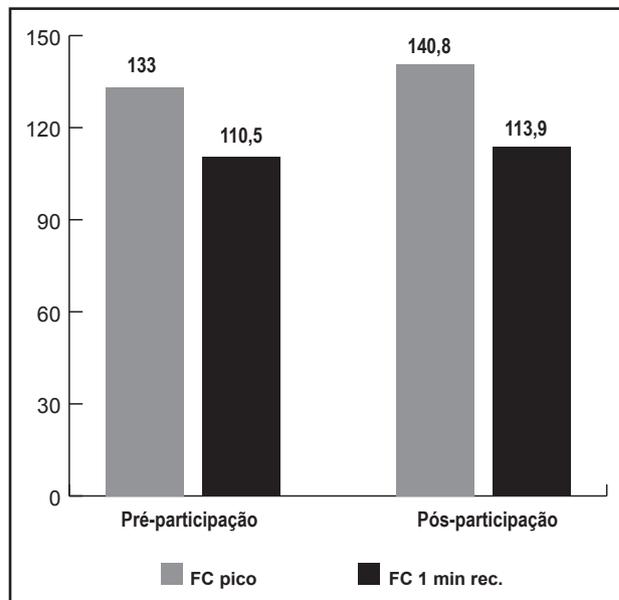


Figura 1
Frequência cardíaca de pico na pré e na pós-participação no programa de reabilitação cardíaca.

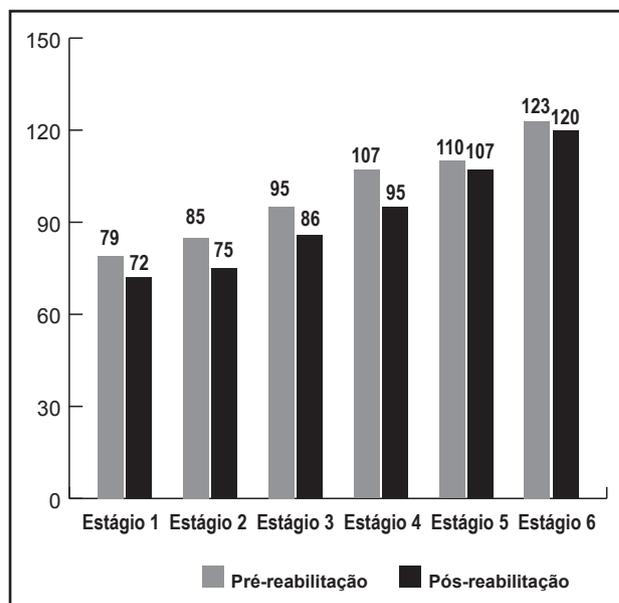


Figura 2
Comportamento da frequência cardíaca em níveis submáximos de esforço na pré e pós-participação no programa de reabilitação cardíaca.

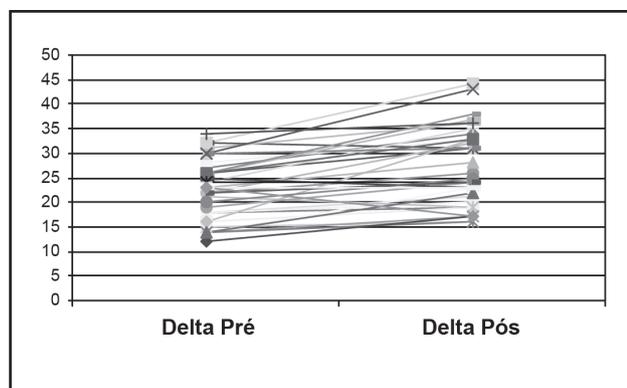


Figura 3
Variação da frequência cardíaca de recuperação (delta)

Análise Quantitativa das Medidas Laboratoriais

A análise estatística foi realizada pelo teste t de Student pareado ou pelo teste dos postos sinalizados de Wilcoxon (triglicerídeos e proteína-C reativa). Observou-se redução de 9,1% no colesterol total ($p=0,006$); redução de 23,29% na fração LDL-colesterol ($p=0,004$); redução de 22,5% nos triglicérides ($p=0,01$), redução de 7,4% na glicose ($p=0,006$); redução de 5% em relação à hemoglobina-glicada ($p=0,028$); redução da PCR-T ($p=0,80$), este último sem significância estatística. Em relação ao HDL-colesterol houve um aumento expressivo de 18% ($p=0,0001$) (Tabela 4).

Análise Qualitativa das Medidas Laboratoriais

A análise qualitativa também demonstrou redução significativa do colesterol total ($p=0,0005$), triglicérides ($p=0,038$) e glicose ($p=0,026$).

Tabela 4
Avaliação quantitativa das variáveis laboratoriais

Variáveis	n	Média	DP/EP ^a	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor ^b
Colesterol total pré-reabilitação	37	185,5	54,6	189	83	302	
Colesterol total pós-reabilitação	37	160,4	29,3	160	105	200	0,006
Var. absoluta colesterol total	37	-25,2	6,2	-20	-106	44	
Var. relativa colesterol total	37	-9,1	3,2	-10,7	-48,0	36,7	0,006
HDL-colesterol pré-reabilitação	37	41,5	7,5	41	27	59	
HDL-colesterol pós-reabilitação	37	48,1	8,6	48	33	66	0,0001
Var. absoluta HDL-colesterol	37	6,5	1,5	6	-12	29	
Var. relativa HDL-colesterol	37	18,1	4,2	15,8	-24,5	107,4	0,0001
LDL-colesterol pré-reabilitação	37	114,6	46,8	109	38	199	
LDL-colesterol pós-reabilitação	37	87,9	23,1	87	40	129	0,004
Var. absoluta LDL-colesterol	37	-26,8	5,8	-22	-98	38	
Var. relativa LDL-colesterol	37	-14,5	4,8	-18,4	-51,8	61,3	0,004
Triglicerídeos pré-reabilitação	37	159,4	71,3	152	36	306	
Triglicerídeos pós-reabilitação	37	123,5	45,6	123	43	204	0,01
Var. absoluta triglicerídeos	37	-35,9	10,3	-29	-190	93	
Var. relativa triglicerídeos	37	-11,4	7,2	-27,0	-66,0	150,0	0,01
Glicose pré-reabilitação	37	102,8	21,2	98	76	149	
Glicose pós-reabilitação	37	92,4	15,1	90	70	131	0,006
Variação absoluta glicose	37	-10,4	3,8	-4	-79	44	
Variação relativa glicose	37	-7,4	3,1	-4,3	-53	57,1	0,006
Hb glicosilada pré-reabilitação	37	6,1	0,9	5,9	4,8	8,4	
Hb glicosilada pós-reabilitação	37	5,7	0,6	5,6	4,5	7,4	0,028
Var. absoluta Hb glicosilada	37	-0,4	0,1	-0,3	-3,4	1,6	
Var. relativa Hb glicosilada	37	-5,0	2,2	-4,9	-43,0	32,7	0,028
PCR-T pré	37	0,3	0,7	0,14	0,03	4,09	
PCR-T pós	37	0,2	0,2	0,15	0,02	0,85	0,80
Variação absoluta PCR-T	37	0,1	0,1	0	-0,55	3,89	
Variação relativa PCR-T	37	131,4	87,9	0,0	-91,4	2633,3	0,80

DP=desvio*-padrão; EP=erro-padrão; Var.=variação; Hb=hemoglobina

^(a) para as variações absoluta e relativa foi computado o erro-padrão e não o desvio-padrão

^(b) significativo em torno de 5%

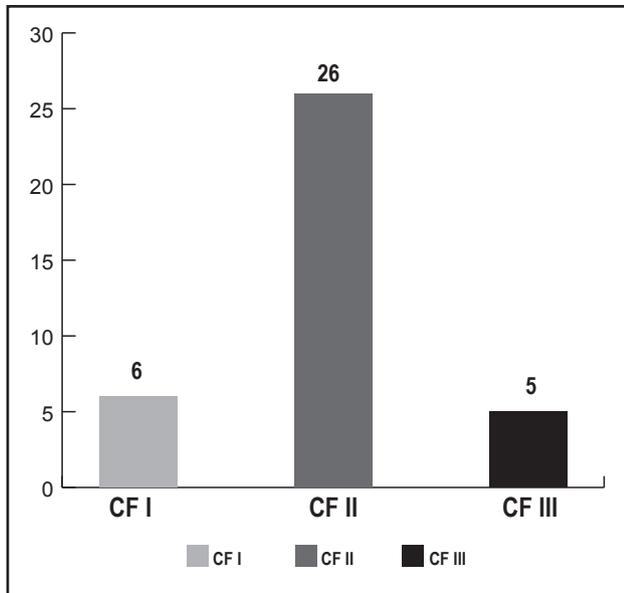


Figura 4
Classe funcional segundo a *New York Heart Association*: pré-participação no programa de reabilitação cardíaca.

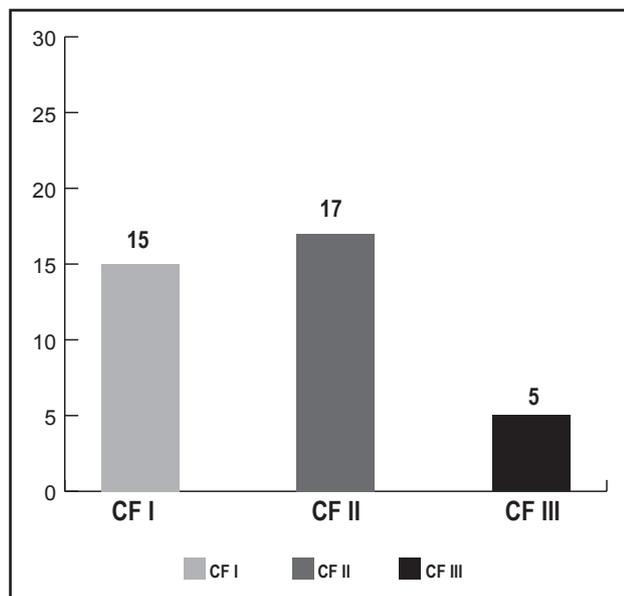


Figura 5
Classe funcional segundo a *New York Heart Association*: pós-participação no programa de reabilitação cardíaca.

Discussão

A implantação de programas de reabilitação cardíaca na abordagem de pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio está bem estabelecida em vários trabalhos científicos, assim como sua influência positiva sobre a redução da mortalidade.

Efeitos agudos de exercício físico regular e as adaptações crônicas observadas em médio prazo são de grande importância na manutenção da saúde dessa

população, atuando de forma favorável sobre os fatores de risco: hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, obesidade, sedentarismo, insegurança e depressão.

Os programas de reabilitação cardíaca representam uma ferramenta fundamental para que mudanças no estilo de vida se concretizem, criando hábitos de vida mais saudáveis e auxiliando na redução de novos eventos cardiovasculares.

O consumo máximo de oxigênio ($V'O_2$ máximo) é o melhor indicador da capacidade humana de suportar esforços prolongados,¹² sendo considerado um marcador independente de mortalidade e prognóstico. No entanto, sua medida apresenta algumas dificuldades técnicas, como em indivíduos com baixo condicionamento físico ou naqueles limitados por cardiopatia¹³ os quais, normalmente, não conseguem atingir o consumo máximo de oxigênio. Por essa razão, admite-se que a medida do maior consumo de oxigênio obtido durante o exercício, denominada consumo de oxigênio de pico ($V'O_2$ pico), seja utilizada como indicador da capacidade funcional e da reserva cardíaca.¹⁴ O $V'O_2$ pico é especialmente eficaz na avaliação da capacidade funcional quando associado à medida do metabolismo anaeróbio¹⁵ obtido através do teste de exercício cardiorrespiratório, estratégia adotada neste estudo.

Em 2002, Myers et al. apresentaram um estudo sobre a importância da capacidade funcional como forte preditor de mortalidade, independente de outros fatores de risco, tanto em indivíduos com doença cardiovascular quanto em indivíduos normais, demonstrando que o aumento de 1 MET na capacidade funcional correlacionou-se com uma melhora de 12% na sobrevida.¹⁶ No presente estudo foi observada melhora da capacidade funcional.

O pulso de oxigênio consiste, teoricamente, no volume de oxigênio extraído pelo metabolismo periférico, sendo uma variável metabólica obtida pelo teste de exercício cardiorrespiratório e representada pela relação do VO_2 e frequência cardíaca (VO_2 / FC batimento/minuto).

De acordo com equação de Fick, o pulso de oxigênio pode ser expresso por $V'O_2 / FC = VES \times C(a-v)_2$. A análise do pulso de oxigênio é definida em termos absolutos e através da característica morfológica de sua curva representada graficamente durante exercício incremental; sua análise representa a eficiência do coração em relação ao transporte de oxigênio. A resposta cronotrópica ao exercício (frequência cardíaca em batimento/minuto⁻¹) é modulada pelo sistema nervoso autônomo, sendo a idade o principal fator

modulador da frequência cardíaca (FC) atingida no exercício máximo (FC máxima). A prática regular de exercícios físicos influencia a resposta cronotrópica, diminuindo a frequência cardíaca de repouso e diminuindo as frequências submáximas medidas em exercício incremental, no qual, para uma mesma carga de esforço, o paciente desenvolve uma frequência cardíaca mais baixa. São observados, também, aumentos da frequência cardíaca de pico e queda mais acentuada da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação. Tais efeitos também são atribuídos ao sistema nervoso autônomo e sistema simpático-parassimpático.

Em 1999, Cole et al.¹⁷ publicaram um estudo correlacionando a queda da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação como um forte preditor de mortalidade. Definiu-se como ponto de corte uma queda da FC inferior a 12 batimentos/minuto. O principal mecanismo fisiopatológico desse achado atribui-se à disfunção do sistema autonômico, representado pelo atraso na ativação do sistema parassimpático na fase inicial da recuperação. Tukinhoy et al.¹⁸ observaram melhora da resposta do sistema parassimpático, avaliada pelo aumento da queda da frequência cardíaca no primeiro minuto da fase de recuperação em pacientes submetidos ao teste de esforço que participavam de programa de reabilitação com atividades físicas regulares; tais achados foram reproduzidos no presente estudo. Myers et al.¹⁶ correlacionaram o déficit cronotrópico (não elevação da frequência cardíaca) e inotrópico (não aumento da pressão arterial sistólica) durante exercícios físicos incrementais como marcadores de risco maior de morte independente da idade. No presente estudo, os pacientes tiveram incremento na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica de pico, assim como acentuação na queda da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação.

O exercício físico representa um estímulo importante para o sistema respiratório e o transporte de oxigênio, requerendo uma interação deles para suportar o aumento da demanda metabólica e de trocas gasosas.

As mudanças morfofuncionais e a melhor capacidade de adaptação às cargas de trabalho decorrentes das atividades físicas melhoram todo o sistema respiratório, tornando os indivíduos menos suscetíveis a distúrbios respiratórios. Esses indivíduos apresentam maior reserva respiratória com maior desempenho do sistema. A melhora da ventilação no pico do esforço (VE máximo) é justificada na literatura como resultado de melhor ajuste na resposta dos quimiorreceptores e barorreceptores envolvidos no processo da respiração através da prática regular de exercícios.

Os níveis plasmáticos de proteína-C reativa (PCR-T), marcador inflamatório inespecífico, estão associados ao aumento do risco para doença coronariana.¹⁹ Vários estudos têm demonstrado redução dos níveis plasmáticos da PCR-T em indivíduos que praticam exercícios físicos com regularidade sugerindo um efeito anti-inflamatório, cujo mecanismo parece estar relacionado à melhora da função endotelial. No presente estudo foi observada diminuição dos níveis plasmáticos da PCR-T, porém não foi realizado cálculo amostral.

A prescrição dos exercícios deve ser cercada dos mesmos cuidados que tem a prescrição de medicamentos.²⁰ É necessário que a prescrição contenha a dose eficaz do estímulo sem desencadear efeitos colaterais significativos.

As bases fisiológicas para a obtenção dos benefícios propiciados por um programa de exercícios em paciente com diagnóstico de coronariopatia estão relacionadas ao princípio de uma sobrecarga desencadear mecanismos adaptativos sobre os sistemas cardiovascular, muscular e humoral. Sendo assim, espera-se que o esforço físico realizado acima daquele da vida diária determine o desencadeamento de tais modificações.

Existem várias maneiras de se estabelecer a intensidade de exercício durante uma sessão de reabilitação em coronariopatas. A frequência cardíaca tem estreita relação com o volume de oxigênio consumido durante a atividade física e é de fácil aferição no esforço; portanto, é a variável mais recomendada para estabelecer a intensidade de exercício. Segundo recomendações do *American College of Sports Medicine* e do I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular, a intensidade do treinamento pode ser dada pela FC que represente 70% a 90% da FC de pico atingida, o que equivale de 60% a 80% do pico de consumo de oxigênio do indivíduo.²¹ Outro método bastante difundido, denominado método de Karvonen, preconiza a frequência cardíaca em repouso.²²

A utilização de uma escala de percepção subjetiva do cansaço é também um modo de se prescrever a intensidade de exercício, existindo boas correlações entre a sensação subjetiva e as variáveis fisiológicas, como a frequência cardíaca.²³ Durante a realização de exercícios gradativamente crescentes, o metabolismo humano produz energia predominantemente aeróbia até um certo momento, a partir do qual começa a haver aumento do lactato sanguíneo conhecido como limiar anaeróbio. Esse momento pode ser identificado de forma direta através de amostras seriadas de sangue (gasometria arterial) ou através do TECP (análise dos gases expirados),²⁴ instrumento útil como determinante

da intensidade de esforço. No presente estudo, foi utilizado o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2), obtido através do TECR (análise dos gases expirados) para identificar o limiar anaeróbio representado pelo limiar ventilatório I de Wassermann,²⁵ o qual mostrou ser um método não invasivo seguro e adequado para identificar a intensidade de esforço adotada no programa de reabilitação.

Limitação do estudo

Neste estudo, a intensidade de esforço foi determinada através da frequência cardíaca medida no limiar anaeróbio, sendo este definido como limiar I de Wassermann, obtido através do teste de exercício cardiorrespiratório. Os indivíduos foram treinados numa frequência cardíaca (alvo) correspondente a 5% abaixo e 15% acima do limiar.

O limiar anaeróbio representa o maior consumo de oxigênio atingido sem acidose láctica sustentada, podendo ser determinado em teste de esforço com carga crescente através da coleta de sangue (gasometria arterial) com a dosagem de lactato. O nível de consumo de oxigênio imediatamente antes do início do acúmulo de lactato é chamado limiar de lactato quando determinado por esse método. Em 1964, Wassermann e McLroy propuseram uma técnica não invasiva para a determinação do limiar anaeróbio por meio da medida ventilação pulmonar (VE), do consumo de oxigênio (VO_2) e da produção de dióxido de carbono (VCO_2), pois o acúmulo de lactato plasmático é acompanhado por hiperventilação pulmonar devido ao excesso de CO_2 proveniente do tamponamento do ácido láctico e a acidose láctica. Sendo assim, o limiar anaeróbio pode ser determinado por meio da análise das alterações ventilatórias, sendo identificado pela perda da linearidade entre ventilação e consumo de oxigênio (aumento sistemático de VE / VO_2). Entretanto, deve-se ressaltar que as respostas ventilatórias dependem de quimiorreceptores centrais e periféricos os quais são responsáveis por tais respostas; indivíduos com pouca sensibilidade dos quimiorreceptores ventilatórios, como, por exemplo, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e obesos a identificação do limiar anaeróbio por esse método fica prejudicada.

Beaver et al.²⁶ desenvolveram um método para a detecção do limiar anaeróbio que independe da quimiossensibilidade ventilatória, o método de V-slope, no qual é feita a análise computadorizada regressiva das curvas da produção de dióxido de carbono *vs* o consumo de oxigênio. Atualmente esse método tem sido considerado o mais adequado para definir o limiar anaeróbio de forma não invasiva.

Conclusões

O presente estudo descreve os resultados benéficos de um programa de reabilitação cardíaca em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM), submetidos na fase aguda à revascularização miocárdica, ressaltando seus efeitos sobre as variáveis cardiometabólicas: hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias, através dos dados obtidos com o teste de exercício cardiorrespiratório (TECR), avaliação laboratorial. Demonstra ainda seus efeitos sobre os fatores de risco cardiovascular através de mudanças no estilo de vida.

Os pacientes apresentaram aumento no VO_2 de pico, evoluindo da classe funcional II para I. Observou-se aumento do pulso de oxigênio e ventilação máxima obtidos no pico do exercício, expressando maior eficácia no transporte central de oxigênio. Em relação aos parâmetros hemodinâmicos, foram observados aumentos na pressão arterial sistólica de pico e frequência cardíaca de pico, assim como aumento da queda da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação. A análise dos parâmetros bioquímicos demonstra um efeito favorável do programa de reabilitação representado por uma redução no colesterol total, LDL-colesterol e níveis séricos de glicose; e aumento da fração HDL-colesterol.

O uso do limiar ventilatório I, definido como o nadir da curva VE / VO_2 , obtido através do teste de exercício cardiorrespiratório, demonstrou ser uma ferramenta eficaz e segura na determinação da intensidade do esforço no programa de reabilitação cardíaca.

Pode-se concluir que uma abordagem multidisciplinar envolvendo exercícios físicos, reeducação alimentar e estímulos a hábitos saudáveis de vida deve ser parte obrigatória no tratamento das cardiopatias. Deve-se estar ciente que educar é um grande desafio, porém reeducar é um desafio ainda maior e, nesse contexto, a reabilitação cardíaca é uma ferramenta de grande valor para atingir este objetivo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

Este artigo tem sua origem na Dissertação de Mestrado de John Richard Silveira Berry pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Referências

1. World Health Organization (WHO). [homepage on the internet]. The World Report 2006: working together for health. [cited 2006 Feb]. Available from: <<http://www.who.org>>
2. Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Epidemiologia do infarto agudo do miocárdio. Rev SOCESP. 2006;16(1):1-7.
3. Mansur AP, Souza MFM, Timerman A, Ramires FAF. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias cerebrovasculares e isquêmicas do coração em 11 capitais do Brasil, 1980 a 1998. Arq Bras Cardiol. 2002;79:269-76.
4. Ministério da Saúde. [homepage na internet]. Rede integrada de informações para a saúde. Indicadores de saúde. [acesso em fev 2006]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>
5. Mion Jr D, Nobre F. Risco cardiovascular global da teoria à prática. São Paulo: Lemos; 2000.
6. Meneghelo RS, Fuchs ARNC, Hossri CAC, Mastrocolla LE, Büchler RDD. Prevenção secundária da doença arterial coronária pela atividade. Rev SOCESP. 2005;15:2:130-42.
7. Piegas LS, Avezum A, Pereira JCR, Rossi-Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. on behalf of the AFIRMAR study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J. 2003;146:331-38.
8. GRACE Registry. [cited 2005 Feb]. Available from: <<http://www.outcomes-umassmed.org/Grace>>
9. Brown RA. Rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep. Ser. 1964;270:3-46.
10. Lear SJ, Spinelli JJ, Linden W, Brozic A, Kiess M, Frohlich JJ, et al. The extensive lifestyle management intervention (ELMI) after cardiac rehabilitation: a 4-year randomized controlled trial. Am Heart J. 2006;152(2): 333-39.
11. Carvalho T, Cortez AA, Nóbrega ACL, Brunetto AF, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Diretrizes de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. Arq Bras Cardiol. 2006;86(1):74-82.
12. Sutton JR. New concepts on an old theme. Med Sci Sport Exerc. 1992;24:26-29.
13. Itho H, Taniguthi K, Koike A, Doi M. Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. Circulation. 1990;81(suppl II):31-37.
14. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. J Am Coll Cardiol. 1993;22(suppl A):93-98.
15. Romano A, Silva PRS, Ramires JAF, Mady C, Yasbek JP. Exercício físico na insuficiência cardíaca crônica estável. In: Yasbek P, Battistella LR. Do atleta ao transplantado. Condicionamento físico. São Paulo: Sarvier; 1994.
16. Myers J, Prakash M, Froelicher V. Exercise capacity and mortality among referred for exercise testing. N Engl J Med. 2002;346:793-800.
17. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer S. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med. 1999;341(18):1351-357.
18. Tukinoy S, Behor N, Hsie M. Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil. 2003;23:84-87.
19. Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington DC: US Government Printing Office, 1994.
20. Fardy PS, Yanowitz FG. The exercise prescription. In: Fardy PS, Yanowitz FG. Cardiac rehabilitation, adult fitness, and exercise testing. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
21. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1999:65-66.
22. Karvonen M, Kentala K, Mustala O. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. Ann Med Exp Biol Fenn. 1957;35:307-15.
23. Borg GA. The perceived exertion: a note on history and methods. Med Sci Sports. 1973;5:90.
24. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports. 1982;14:377-87.
25. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, including pathophysiology and clinical application. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
26. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. J Appl Physiol. 1986;60:2020-2027.

Efeito Hipotensivo do Treinamento de Força em Homens Idosos

Artigo
Original

Hypotensive Effect of Strength Training in Elderly Men

3

Luciana Campos Mutti,¹ Roberto Simão,² Ingrid Dias,² Tiago Figueiredo,² Belmiro Freitas de Salles^{1,2}

Resumo

Fundamentos: A literatura ainda é escassa em relação ao comportamento da pressão arterial (PA) após uma sessão de treinamento de força (TF) em homens idosos.

Objetivo: Analisar o comportamento da PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) após uma sessão de TF realizada por homens idosos normotensos treinados.

Métodos: Vinte homens (idade 67±2 anos; estatura 172±6cm; massa corporal 76±8kg; índice de massa corpórea (IMC) 25±2kg.m⁻²; PAS 122±4mmHg; PAD 81±4mmHg) saudáveis e experientes na prática do TF realizaram três séries de 10 repetições a 70% de 10 repetições máximas (RM) de um programa de sete exercícios, com 2 minutos de intervalo entre as séries e os exercícios. A PA foi medida em repouso e após o término da sessão de treinamento, com medidas a cada 10 minutos, num total de 60 minutos.

Resultados: Verificaram-se reduções significativas em todas as medidas de PAS e PAD após o TF quando comparadas à medida realizada em repouso.

Conclusão: O presente estudo demonstrou reduções da PAS e PAD após uma sessão de TF realizada por idosos treinados. Estes achados demonstram que existe uma resposta hipotensiva ao TF por pelo menos 60 minutos em idosos treinados. Estas informações são relevantes para profissionais da saúde, por demonstrar a importância da prescrição de TF em idosos normotensos.

Palavras-chave: Treinamento de força, Pressão arterial, Hipotensão, Idosos

Abstract

Background: The literature still offers only a few studies on blood pressure (BP) behavior among elderly men after a strength training (ST) session.

Objective: To analyze the systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) behavior in trained normotensive elderly men after an ST session.

Methods: Twenty healthy men (age 67±2 years; height 172±6cm; body mass 76±8kg; BMI 25±2kg.m⁻², SBP 122±4mmHg; DBP 81±4mmHg) experienced in strength training performed three sets of ten repetitions at 70% of 10 RM in a seven-exercise program with two-minute intervals between the sets and the exercises. The BP was measured at rest and at the end of the training session, taking measurements every ten minutes during a total period of sixty minutes.

Results: Significant reductions were noted in the all SBP and DBP measurements after the ST session, compared to the at-rest measurements.

Conclusion: This study demonstrates reductions in the SBP and DBP among trained elderly men after a ST session. These findings show that there is a hypotensive response to ST for at least sixty minutes among trained elderly men. This information is important for healthcare practitioners, underscoring the importance of prescribing strength training for normotensive elderly men.

Keywords: Strength training, Blood pressure, Hypotension, Elderly men

¹ Curso de pós-graduação lato sensu em Atividade Física Adaptada - Universidade Gama Filho (UGF) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Escola de Educação Física e Desportos - Universidade Federal do Rio de Janeiro (EEFD/UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: robertosimao@ufrj.br

Roberto Simão | Escola de Educação Física e Desportos - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Av. Pau Brasil, 540 - Ilha do Fundão - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 21941-590

Recebido em: 22/01/2010 | Aceito em: 10/03/2010

Introdução

Reduções na pressão arterial (PA) ocorrem após uma sessão de treinamento de força (TF), fenômeno este denominado resposta hipotensiva pós-exercício.¹ Nesse caso, as reduções descritas na literatura variam consideravelmente devido a diferenças nas variáveis metodológicas de prescrição e estado de saúde e treinamento da amostra.²⁻⁴

Atualmente, pouca informação se encontra disponível sobre a resposta hipotensiva após a manipulação das variáveis metodológicas do TF.⁵⁻¹⁰ Além disso, apenas dois estudos incluíram homens idosos na amostra,^{11,12} sendo que nenhum analisou a resposta hipotensiva exclusivamente em homens, visto que as amostras desses estudos incluíam ambos os sexos.

Essa população, como extensamente descrito,¹³ apresenta propensão ao desenvolvimento de hipertensão arterial e, portanto, pode se beneficiar de métodos não farmacológicos de controle da PA de repouso e prevenção do desenvolvimento de quadro hipertensivo. Nesse contexto, a identificação de efeitos específicos do TF é importante para assegurar uma apropriada prescrição para idosos, assim como portadores de hipertensão crônica.

Assim, pode-se destacar a importância do estudo em questão, que visa a observar os efeitos do TF sobre o comportamento da PA em homens idosos, além de fornecer dados para uma prescrição mais direcionada. Sendo assim, a proposta deste estudo é analisar a resposta hipotensiva após uma sessão de TF realizada por homens idosos normotensos treinados.

Metodologia

Amostra composta por 20 homens idosos selecionados de forma intencional (idade: 67±2 anos; estatura: 172±6cm; massa corporal 76±8kg; índice de massa corpórea (IMC) 25±2kg.m⁻²; PAS 122±4mmHg; PAD 81±4mmHg), sem quaisquer limitações funcionais para a realização dos exercícios propostos na metodologia de treinamento. Todos os indivíduos eram treinados e praticantes de TF há pelo menos um ano. Como critérios de exclusão, foram considerados indícios de cardiopatias identificadas por cardiologista, uso de recursos ergogênicos, problemas ósseos ou mioarticulares que impedissem total ou parcialmente a execução dos exercícios, consumo de cafeína ou álcool ou medicamentos que interferissem nos resultados, e a realização de atividade física nos dias da coleta dos dados.

Antes da coleta de dados, todos os indivíduos responderam ao questionário PAR-Q,¹⁴ realizaram um

processo de avaliação clínica e física e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a resolução CNS 196/96.

Teste de 10 repetições máximas (10RM)

Previamente aos testes de 10RM, os participantes realizaram uma avaliação cardiológica, incluindo exame eletrocardiográfico em repouso. Após o eletrocardiograma e medidas antropométricas de massa corporal e estatura, todos os participantes executaram três sessões de familiarização com os exercícios propostos no teste de 10RM, com intervalos de 48 horas a 72 horas entre sessões.

Para a obtenção das cargas de 10RM, foram realizados um teste e um reteste em dias não consecutivos que seguiram a mesma ordem da sessão de treinamento subsequente: *leg press* 45° (LP), supino horizontal (SH), extensão de pernas (EXT), puxada alta no *pulley* (PP), flexão de pernas (FP), desenvolvimento de ombros (DES) e flexão plantar bilateral sentado (FP). Durante o teste de 10RM, cada participante executou o máximo de três tentativas para cada exercício com 5 minutos de intervalo entre tentativas.⁴

Depois de a carga de um exercício específico ser determinada, um intervalo superior a 10 minutos foi adotado antes da determinação da carga para o exercício seguinte. Foram seguidas técnicas padronizadas para a execução de cada um dos exercícios. Foi utilizado o teste t pareado para a identificação de possíveis diferenças entre o teste e reteste de 10RM para todos os exercícios. A carga mais pesada alcançada em ambos os dias foi aquela considerada para a carga de 10RM.

Sessões de TF e coleta de dados

Para investigar o efeito do TF na resposta hipotensiva pós-exercício, os participantes executaram uma sessão de TF. A sessão envolveu a realização de três séries de 10 repetições em cada exercício com 70% da carga de 10RM. Nenhuma pausa foi permitida entre a fase excêntrica e concêntrica de cada repetição ou entre repetições, e a sessão seguiu a mesma ordem adotada durante os testes de carga de 10 RM. Os participantes foram instruídos a não executar a manobra de Valsalva, e todos realizaram as sessões de familiarização, de testes e de intervenção no mesmo horário.

Antes do começo da sessão, os participantes permaneceram sentados durante 10 minutos em ambiente calmo e com temperatura controlada (23° C) para a realização da medida inicial de PA em repouso, local também utilizado para a medida pós-exercício. A PA foi medida antes e em intervalos de 10 minutos após as sessões de TF durante 60 minutos, resultando

em um total de seis leituras após o término da sessão. Para isso, foi utilizado o equipamento de semiautomático de monitoramento ambulatorial da PA (MAPA) [Spacelabs Medical, Redmond, WA, USA]. O equipamento MAPA foi calibrado antes de cada uso para assegurar a precisão.

Análise estatística

Todos os dados são apresentados como média±desvio-padrão. Inicialmente foi realizado um teste Shapiro-Wilk de normalidade e homocedasticidade (*Bartlett criterion*). Todas as variáveis apresentaram distribuição e homocedasticidade normais. Uma ANOVA para medidas repetidas foi conduzida, seguida de um *post-hoc* de Tukey para análise de possíveis diferenças entre os valores de PAS e PAD entre repouso e pós-TF. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. O *software* Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, OK, USA) foi utilizado para análise estatística, e o *software* G*Power 3.0.10[®] foi utilizado para determinar o poder estatístico e tamanho da amostra.

Resultados

O poder estatístico estabelecido para uma amostra de 20 sujeitos e reduções de 10mmHg com nível de significância $p \leq 0,05$ foi 0,9, o que indica um alto poder estatístico. O coeficiente de correlação intraclasse para as cargas de cada exercício apresentou valores altos: LP=0,92; SH=0,96; EXT=0,98; PP=0,98; FP=0,94; DES=0,96 e FP=0,96.

A Figura 1 apresenta os valores de PAS antes e depois da sessão de TF. Foram verificadas reduções significativas em todas as medidas de PAS após o TF quando comparadas à medida realizada em repouso.

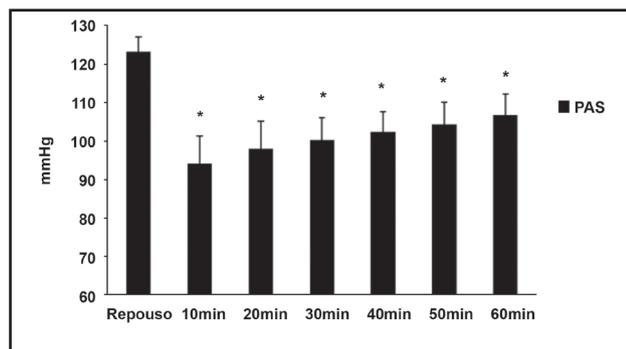


Figura 1

Pressão arterial sistólica (PAS) em repouso e a cada 10 minutos (até 60 minutos) após a sessão de TF (média±desvio-padrão).

*diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao repouso. PAS=pressão arterial sistólica

A Figura 2 apresenta os valores de PAD antes e depois da sessão de TF. Foram verificadas reduções significativas em todas as medidas de PAD após o TF quando comparadas à medida realizada em repouso.

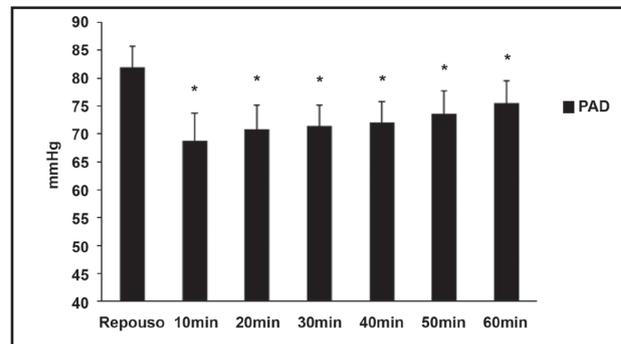


Figura 2

Pressão arterial diastólica (PAD) em repouso e a cada 10 minutos (até 60 minutos) após a sessão de TF (média±desvio-padrão).

*diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao repouso. PAD=pressão arterial diastólica

Discussão

O principal achado do presente estudo foi uma resposta hipotensiva significativa representada por reduções da PAS e da PAD após a realização da sessão de TF. Estas reduções permaneceram significativas até 60 minutos, indicando que no caso do programa de TF e amostra utilizada, o efeito hipotensivo parece perdurar por pelo menos uma hora.

Com base em uma ampla revisão da literatura, pode-se afirmar que este é o primeiro estudo que observou uma resposta hipotensiva ao TF realizado apenas por homens idosos. Apenas dois estudos analisaram o efeito hipotensivo em idosos, porém estes utilizaram amostras compostas de homens e mulheres e métodos de treinamento diferentes.^{11,12} No estudo de Mediano et al.,¹¹ foi comparado o efeito do TF em diferentes volumes com uma série e com três séries em um grupo de idosos hipertensos, ativos fisicamente, mas sem experiência prévia em TF. Os resultados demonstraram que para o grupo de baixo volume (uma série) houve redução significativa da PAS apenas na quarta medida após o TF, que foi realizada após 40 minutos de repouso, diferentemente do grupo de elevado volume (três séries) que registrou redução durante os 60 minutos de repouso após o TF. Em relação à PAD, houve redução apenas no grupo de alto volume e a partir de 30 minutos de repouso. Essas diferenças na resposta da PA em relação ao presente estudo podem ser atribuídas ao estado de treinamento da amostra e ao volume total de

treinamento, visto que neste estudo foram realizados apenas quatro exercícios.

Em outro estudo realizado com idosos, Jannig et al.¹² compararam a resposta hipotensiva de 8 idosos hipertensos (4 homens e 4 mulheres), inexperientes em TF. A amostra foi submetida a três sessões de TF realizadas em diferentes ordens de execução. No primeiro dia de treinamento, foram realizados primeiramente os exercícios de membros inferiores (MI) e depois os de membros superiores (MS); no segundo dia, a sequência foi realizada em ordem inversa, primeiramente MS e depois MI e no terceiro dia de coleta a série foi intercalada entre MS e MI. Os resultados desse estudo demonstraram que somente o programa alternado por segmento gerou redução significativa da PAS e da PAD em relação aos valores de repouso, o que em parte corrobora os resultados aqui encontrados, pois também se utilizou um programa de treinamento alternado por segmento.

Esses resultados sugerem que para uma amostra de pessoas idosas hipertensas e destreinadas em TF, o programa menos intenso ou alternado por segmento seja mais adequado, por gerar menor nível tensional e maior vasodilatação sistêmica, visto que durante o TF os capilares da musculatura não utilizada ocluem-se, e os da musculatura que executa o movimento dilatam-se. Sendo assim, programas alternados por segmentos seriam uma boa estratégia devido ao incremento da área capilarizada utilizada.¹⁵

Poucos estudos analisaram o efeito hipotensivo do TF, e a maioria deles avaliou amostras com idade abaixo de 50 anos. Assim, a comparação da magnitude e duração da resposta hipotensiva entre indivíduos jovens e idosos permanece uma lacuna.

Em amostras compostas por jovens, diferentes estudos demonstraram reduções da PAS^{2,6,7} ou PAD^{10,16} após sessões de TF. Entretanto, apenas dois estudos prévios reportaram reduções simultâneas de ambas (PAS e PAD)^{4,5} tendo essas reduções curta duração; apenas um estudo demonstrou redução da PAS, PAD e PA média durante 60 minutos.¹⁷ Assim, a faixa etária do grupo analisado no presente estudo é uma possível explicação para as reduções tanto da PAS quanto da PAD por até 60 minutos.

Em estudo recente,¹⁸ este grupo também pôde observar reduções na PAS, PAD e PA média de adultos após a realização de sessões de TF utilizando diferentes métodos de treinamento. Como resultado, verificou-se um efeito hipotensivo em homens normotensos independente da metodologia de treinamento aplicada.¹⁸

Uma explicação plausível para as reduções da PA após o exercício é o aumento do fluxo sanguíneo. O fluxo sanguíneo, com a sua força de cisalhamento (*shear stress*), atua sobre as células endoteliais através de uma cascata de eventos que conduzem à produção de óxido nítrico, pela enzima óxido nítrico-sintase endotelial. O período de vida esperado de uma célula endotelial em adultos é cerca de 30 anos.¹⁹ Após esse período, as células tendem a morrer e são substituídas pelo crescimento de células vizinhas. O endotélio regenerado parece não possuir a mesma habilidade para a liberação dos fatores que inibem a contração, e sua resposta a estímulos torna-se diminuída,¹⁹ resultando em uma resistência vascular periférica aumentada relacionada à idade. Além disso, comumente pode-se observar aumento da atividade simpática de idosos em repouso que pode ser suprimida pelo exercício.²⁰ Adultos jovens assintomáticos normalmente não apresentam modificações autônomas em repouso.²¹ Conseqüentemente, o comportamento da pressão arterial em jovens adultos pode ser bem diferenciado do observado em idosos.

O presente estudo demonstra uma resposta hipotensiva ao TF de maior magnitude em idosos normotensos e treinados que as observadas em idosos hipertensos destreinados e jovens adultos pelos estudos anteriores. Assim, os resultados apresentados não podem ser extrapolados para diferentes populações.

Conclusão

O presente estudo demonstrou reduções da PAS e PAD após uma sessão de TF realizada por idosos treinados. Estes achados confirmam que existe uma resposta hipotensiva ao TF em idosos treinados. Estas informações são importantes para a prescrição do TF voltada para o controle da PA da população em questão, além de apresentar um exemplo de programa de treinamento que resulta em um prolongado e substancial efeito hipotensivo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

Este artigo representa a monografia de Conclusão de Curso de Pós-graduação *lato sensu em* Atividade Física Adaptada da Universidade Gama Filho (UGF) da acadêmica Luciana Campos Mutti.

Referências

1. Umpierre D, Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:256-62.
2. Fisher, MM. The effect of resistance exercise on recovery blood pressure in normotensive and borderline hypertensive women. *J Strength Cond Res.* 2001;15:210-16.
3. Melo CM, Alencar-Filho AC, Tinucci T, Mion Jr D, Forjaz CL. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Press Monit.* 2006;11:183-89.
4. Simão R, Fleck SJ, Polito M, Monteiro W, Farinatti P. Effects of resistance training intensity, volume, and session format on the post exercise hypotensive response. *J Strength Cond Res.* 2005;19:853-58.
5. Rezk CC, Marrache RC, Tinucci T, Mion Jr D, Forjaz CL. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamic, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98:105-12.
6. Polito MD, Simão R, Senna GW, Farinatti P. Hypotensive effects of resistance exercises performed at different intensities and same work volumes. *Rev Bras Med Esporte.* 2003;9:69-73.
7. MacDonald JR, MacDougall JD, Interisano SA, Smith KM, McCartney N, Moroz JS, et al. Hypotension following mild bouts of resistance exercise and submaximal dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999;79:148-54.
8. Focht BC, Koltyn KF. Influence of resistance exercise of different intensities on state anxiety and blood pressure. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:456-63.
9. Brown SP, Clemons JM, He Q, Liu S. Effects of resistance exercise and cycling on recovery blood pressure. *J Sports Sci.* 1994;12:463-68.
10. Hill DW, Collins MA, Cureton KJ, De Mello JJ. Blood pressure response after weight training exercise. *J Appl Sports Sci Res.* 1989;3:44-47.
11. Mediano MFF, Paravidino V, Simão R, Pontes FL, Polito MD. Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos controlados. *Rev Bras Med Esporte.* 2005;11:337-40.
12. Janning PR, Cardoso AC, Fleischmann E, Coelho CW, Carvalho T. Influência da ordem de execução de exercícios resistidos na hipotensão pós-exercício em idosos hipertensos. *Rev Bras Med Esporte.* 2009;15:338-41.
13. American College of Sports Medicine. Position stand: exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:533-53.
14. Shephard, RJ. PAR-Q Canadian home fitness test and exercise screening alternatives. *Sports Med.* 1988;5:185-95.
15. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1985;58:785-90.
16. Devan AE, Anton MM, Cook JN, Neidre DB, Cortez-Cooper MY, Tanaka H. Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol.* 2005;98:2287-291.
17. Saccomani MG, Casonatto J, Christofaro D, Gonçalves CS, Simão R, Salles BF, et al. Impacto do treinamento de força em circuito na pressão arterial de jovens. *Rev SOCERJ.* 2008;21:305-10.
18. Maior A, Santo FG, Freitas JG, Pessin AC, Figueiredo T, Dias I, et al. Efeito hipotensivo do treinamento de força em séries contínuas e fracionadas. *Rev SOCERJ.* 2009;22:151-57.
19. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:291-303.
20. Martin WH, Ogawa T, Kohrt WM, Malley MT, Korte E, Kieffer PS, et al. Effects of aging, gender, and physical training on peripheral vascular function. *Circulation.* 1991;84:654-64.
21. Kenney MJ, Seals DR. Post exercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension.* 1993;22:653-64.

Artigo
Original

Identificação de Risco Cardiovascular em Pacientes Atendidos em Ambulatório de Nutrição

4

Cardiovascular Risk Identification among Patients Treated at an Outpatient Nutrition Clinic

Andrea Mariana Nunes da Costa Teixeira, Anita Sachs, Gianni Mara da Silva Santos, Leiko Asakura, Lucíola de Castro Coelho, Clarissa Viana Demézio da Silva

Resumo

Fundamentos: As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbitos no Brasil. Cerca de 80% dos casos poderiam ser evitados por meio de modificações no estilo de vida e alimentação.

Objetivos: Descrever o consumo alimentar e fatores de risco cardiovascular presentes em pacientes ambulatoriais.

Métodos: Estudo transversal incluindo 103 pacientes de ambos os sexos sem histórico de evento cardiovascular ou miocardiopatias. Foram utilizados dados de consumo alimentar, antropométricos, bioquímicos, de hábitos de vida e condições de saúde e o algoritmo de Framingham.

Resultados: A idade média foi 51,91±13,25 anos, predominando o sexo feminino. Da população estudada, 61,17% eram obesos (31,91±5,96kg/m² adultos; 30,09±4,87kg/m² idosos) e 92,23% apresentaram aumento da circunferência de cintura, ambos mais prevalentes entre as mulheres. Na avaliação do consumo, verificou-se: dieta hipoglicídica (48,89±9,01%VCT) com alto consumo de ácidos graxos saturados (9,88±3,57%VCT), colesterol (222±151,04mg/dl) e alimentos ricos em sódio (61,17%) e ingestão insuficiente de frutas, legumes e verduras (302,07±260,93g), e fibras (18,21±8,92g). População 9,71% tabagista e 76,70% sedentária, 24,27% diabética e 64,08% hipertensa. Exames alterados para glicemia de jejum (118,37±53,59mg/dl), triglicerídeos (160,21±84,22mg/dl) e LDL-c (116,49±30,03mg/dl). Através do escore de Framingham, identificou-se risco cardiovascular médio e alto na mesma magnitude entre os pacientes.

Conclusão: Alta prevalência dos fatores de risco cardiovascular considerados, sugerindo a necessidade de medidas preventivas para modificação de hábitos alimentares e estilo de vida.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares, Fatores de risco, Dieta, Ambulatório hospitalar

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the main cause of deaths in Brazil. Some 80% of these cases could be avoided through modifications in lifestyles and diets.

Objective: To describe diet and cardiovascular risk factors among outpatients.

Methods: Cross-section study of 103 male and female patients with no history of cardiovascular events or myocardopathies. Diet, anthropometric, biochemical lifestyle and health status data were used, as well as the Framingham algorithm.

Results: The mean age was 51.91±13.25 years, predominantly female, with 61.17% of the population studied being obese (31.91±5.96kg/m² adults; 30.09±4.87kg/m² elderly), and 92.23% had increased waist circumference, both more prevalent among women. The diet evaluation indicated: hypoglycemic diet (48.89±9.01%VCT) with a high intake of saturated fatty acids (9.88±3.57%VET), cholesterol (222±151.04mg/dl), and high-sodium foods (61.17%), with insufficient intake of fruits, vegetables and greens (302.07±260.93g), and fiber (18.21±8.92g); 9.71% were smokers and 76.70% were sedentary, with 24.27% diabetics and 64.08% with hypertension. The fasting glucose (118.37±53.59mg/dl), triglycerides (160.21±84.22mg/dl) and LDL-c (116.49±30.03mg/dl) tests were impaired. Medium and high cardiovascular risks were identified to the same extent among the patients through the Framingham score.

Conclusion: The high prevalence of the cardiovascular risk factors under consideration suggest the need for preventive measures in order to alter diets and lifestyles.

Keywords: Cardiovascular diseases, Risk factors, Diet, Outpatient clinics, Hospital

Departamento de Medicina Preventiva - Disciplina de Nutrição - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - São Paulo (SP), Brasil

Correspondência: andreamariana12@gmail.com

Andrea Mariana Nunes da Costa Teixeira | Rua Borges Lagoa, 1341 - Vila Clementino - São Paulo (SP), Brasil | CEP: 04038-034

Recebido em: 27/03/2010 | Aceito em: 28/04/2010

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) como o acidente vascular encefálico (AVE) e o infarto agudo do miocárdio (IAM), principais causas de óbito no Brasil e no mundo, representam um grupo de desordens que acometem o coração e vasos sanguíneos.¹ Ainda que não sejam letais, exercem forte impacto no estado de saúde, podendo levar à incapacidade física e a prejuízos no sistema de saúde e na sociedade, uma vez que diminuem a capacidade de produção do indivíduo e elevam os custos com tratamentos médicos.^{2,3}

A alta incidência desses acometimentos, contudo, é lamentável, pois ainda que fatores de risco (FR) não modificáveis como sexo, idade e genética exerçam influência, cerca de 80% dos casos poderiam ser evitados por meio de mudanças no estilo de vida da população.^{4,5} Há que se considerar ainda que os FR modificáveis - alimentação inadequada, inatividade física e tabagismo - contribuem também para a ocorrência de diversas comorbidades que elevam o risco cardiovascular.⁶⁻⁸ Destaca-se aqui a alimentação rica em colesterol (COL), ácidos graxos saturados (AGS) e trans, sódio e açúcares e pobre em fibras, que está associada ao desenvolvimento de obesidade, diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensão arterial.⁹

Nessa perspectiva, o grande norteador das discussões sobre as DCV reside na prevenção, que deve ser planejada a partir da identificação dos indivíduos em risco, como preconiza a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) em suas diretrizes, com a aplicação do escore de Framingham (EF).¹⁰ Esse instrumento possibilita predizer valores brutos de risco para eventos cardiovasculares num prazo de 10 anos, cujos resultados $\geq 20\%$ são considerados altos, necessitando da intervenção multiprofissional em saúde.¹¹ No entanto, o algoritmo não considera alimentação inadequada ou inatividade física, ambos FR importantes em se tratando de DCV.

Assim, este trabalho tem por objetivo descrever os FR cardiovasculares em pacientes ambulatoriais, incluindo a análise do consumo alimentar e da prática de exercício físico, a fim de contribuir para o planejamento de ações em saúde que atuem na redução da incidência de eventos cardiovasculares.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, realizado em ambulatório de nutrição de uma Universidade pública em São Paulo, em que os pacientes são encaminhados por diversas especialidades médicas para avaliação e adequação do consumo alimentar. Utilizou-se amostra

por conveniência, em que foram incluídos pacientes de primeira consulta nutricional, no período de julho a novembro de 2009, de ambos os sexos e maiores de 20 anos, sem histórico de evento cardiovascular (AVE, IAM ou anginas) ou miocardiopatias, e com resultados de exames bioquímicos (glicemia de jejum, colesterol total e frações e triglicérides) anteriores em até seis meses à data da consulta. Foram excluídos gestantes e nutrizes, pacientes em uso de medicamentos objetivando redução de peso corporal, e portadores de outras condições que interferissem na avaliação antropométrica, como a presença de edema ou ascite.

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição sob o número 0794/09, e os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram analisados dados antropométricos, de consumo alimentar, de hábitos de vida, bioquímicos e sobre história familiar de evento cardiovascular (IAM ou AVE). Além disso, verificou-se o diagnóstico de diabetes ou hipertensão arterial nos prontuários médicos, e aferiu-se a pressão arterial (PA) dos pacientes no dia da consulta para utilização no EF. A PA foi medida por um auxiliar de enfermagem com a utilização de esfigmomanômetro de mercúrio, após descanso de cinco minutos, com os indivíduos sentados, na altura do coração do braço direito.

A avaliação antropométrica se constituiu da medida de peso, altura e circunferência de cintura (CC). O peso foi aferido em balança eletrônica da marca *Tanita*®, modelo 2000, e a altura em estadiômetro portátil da marca *Sanny*®. Os valores obtidos foram utilizados para a determinação do estado nutricional a partir dos pontos de corte do índice de massa corporal (IMC) da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹² para adultos, e da Organização Pan-Americana de Saúde¹³ para idosos (indivíduos com 60 anos ou mais). Considerou-se sobrepeso quando $IMC \geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ segundo a OMS, ou $\geq 28\text{kg}/\text{m}^2$ para a OPAS; e obesidade quando $IMC \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ para ambas as referências. A CC foi obtida com fita inelástica, na medida horizontal, a partir do ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, e utilizada junto com outros parâmetros para a identificação dos pacientes com síndrome metabólica, segundo *International Diabetes Federation*.¹⁴

O consumo alimentar atual dos indivíduos foi avaliado a partir do recordatório alimentar de 24h (R24h), aplicado no momento da consulta. A avaliação quantitativa da dieta foi realizada com a utilização do *software NutWin*®, versão 1.5, com banco de dados padronizado a partir da conversão de medidas caseiras para gramas, de acordo com Fisberg et al.¹⁵ e Pinheiro et al.,¹⁶ e da compilação de dados das tabelas

de composição de alimentos americana¹⁷ e brasileira.¹⁸ Para fins de análise considerou-se o valor calórico total (VCT), distribuição de macronutrientes, COL, AGS e fibra alimentar total, utilizando-se os parâmetros da SBC.¹⁰ O R24h também foi utilizado para a soma do total diário consumido em gramas, de frutas, legumes e verduras (FLV) de cada indivíduo, que foi contrastado com a recomendação da OMS de 400g/dia¹⁹ e, ainda, para a verificação do consumo de alimentos ricos em sódio (embutidos, enlatados, queijos curtidos, caldos, molhos e temperos prontos).

Com relação aos hábitos de vida, foram considerados tabagistas aqueles que declararam consumo de tabaco, mesmo que esporádico, e fisicamente ativos aqueles que declararam realizar pelo menos 150 minutos de exercício físico divididos nos cinco dias da semana, segundo preconizado pela *American Heart Association*.²⁰

O perfil bioquímico foi avaliado a partir dos resultados de exames e foram considerados os seguintes pontos de corte para avaliação do risco cardiovascular: glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl; LDL-c ≥ 100 mg/dl; colesterol total (CT) ≥ 200 mg/dl; triglicerídeos ≥ 150 mg/dl; HDL-c < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres.¹⁰

Calculou-se o EF a fim de identificar indivíduos assintomáticos e sem diagnóstico de doença aterosclerótica, porém predispostos à ocorrência de evento coronariano no período de 10 anos.¹⁰ A partir da pontuação do escore, cada indivíduo foi classificado em baixo ($< 10\%$), médio ($\geq 10\%$ e $< 20\%$) e alto risco ($\geq 20\%$). Pacientes diabéticos foram categorizados como alto risco, independentemente da pontuação do escore, e os portadores de síndrome metabólica foram elevados em uma categoria, de acordo com a SBC.¹⁰

Os dados foram descritos em média, desvio-padrão e frequências absolutas e relativas. Também se realizou análise estatística para verificar possíveis associações entre gênero e as variáveis categóricas através do teste do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, e para as variáveis numéricas o teste t de Student.

Resultados

A população estudada compreendeu 103 indivíduos predominantemente adultos (71,84%), do sexo feminino (69,90%), e com idade média de 51 anos.

Quanto ao estado nutricional, adultos e idosos se apresentaram obesos (IMC médio adultos $31,91 \pm 5,96$ kg/m²; IMC médio idosos $30,09 \pm 4,87$ kg/m²), conforme apresentado na Tabela 1, e 92,23% da população apresentou aumento da CC (CC média $103,32 \pm 14,42$ cm). Na avaliação de acordo com o sexo, as mulheres apresentaram maior proporção de CC aumentada (94,44%) e de IMC acima do adequado entre adultos (90%) e idosos (72,73%). Do total da amostra, 70,87% puderam ser diagnosticados com síndrome metabólica.

Os dados obtidos de consumo alimentar estão apresentados na Tabela 2. De maneira geral, a população apresentou dieta hipoglicídica, com consumo acima do adequado para frações lipídicas e insuficiente para fibras e FLV. Constatou-se ingestão de alimentos ricos em sódio no dia anterior à consulta em 61,17% dos pacientes.

Verificou-se que 9,71% eram tabagistas e 33,01% eram ex-tabagistas. O tabagismo foi mais frequente entre as mulheres (11,11% vs 6,45% de homens), enquanto que

Tabela 1
Distribuição dos pacientes estudados de acordo com faixa etária, sexo e estado nutricional

	Adultos (<60 anos)						Idosos (≥ 60 anos)					
	Mulheres		Homens		Total		Mulheres		Homens		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Baixo peso	0	-	0	-	0	-	2	9,1	0	-	2	6,9
Eutrofia	5	10,0	4	16,7	9	12,1	4	18,2	3	42,9	7	24,2
Sobrepeso	12	24,0	7	29,2	19	25,7	3	13,6	0	-	3	10,3
Obesidade	33	66,0	13	54,1	46	62,2	13	59,1	4	57,1	17	58,6
Total	50	100,0	24	100,0	74	100,0	22	100,0	7	100,0	29	100,0

Tabela 2
Valores médios e desvio-padrão do consumo alimentar dos pacientes estudados

	VCT (kcal)	Carboidratos (%)	Proteínas (%)	Lipídeos (%)	AGS (%)	COL (mg)	Fibras (g)	FLV (g)
Média	1894,93	48,89	15,93	35,11	9,88	222,00	18,21	302,07
Desvio-padrão	730,84	9,01	5,81	6,96	3,57	151,04	8,92	260,93
Mínimo	637,28	16,40	6,49	19,08	4,32	0,00	1,36	0,00
Máximo	4148,79	69,18	42,17	52,06	20,24	864,00	41,37	1134,00

VCT=valor calórico total; AGS=ácidos graxos saturados; COL=colesterol; FLV=frutas, legumes e verduras

Artigo Original

o ex-tabagismo foi maior entre os homens (48,39% vs 26,39% de mulheres). De acordo com o exercício físico autorreferido, classificou-se 76,70% da amostra como sedentária, sendo que os homens mostraram-se fisicamente ativos em maior proporção (25,81% vs 22,22% de mulheres). As frequências de hipertensão arterial e diabetes mellitus foram 64,08% e 24,27%, respectivamente, sendo o diabetes mais prevalente entre os homens ($p=0,011$); e 57,28% da amostra total confirmou história familiar de evento cardiovascular. A Tabela 3 apresenta os resultados da análise univariada.

Na análise do perfil bioquímico observou-se, predominantemente, alteração de glicemia de jejum ($118,37\pm 53,59$ mg/dl), LDL-c elevado ($116,49\pm 30,03$ mg/dl), não havendo diferença entre homens e mulheres. Os níveis de triglicerídeos foram mais elevados entre os homens em relação às mulheres ($208,29\pm 98,99$ mg/dl vs $139,21\pm 67,55$ mg/dl, $p=0,001$); bem como menores níveis de HDL ($40,23\pm 10,82$ mg/dl nos homens vs $49,06\pm 11,62$ mg/dl nas mulheres). A Tabela 4 apresenta a distribuição da população de acordo com os exames bioquímicos, e a Tabela 5 dispõe os indivíduos segundo o risco cardiovascular calculado por EF.

Tabela 3
Resultados da análise univariada entre ambos os sexos e fatores de risco cardiovascular

Variável	Homens	Mulheres	p
Índice de massa corporal (kg/m ²)	30,78± 5,62	31,67± 5,77	0,471
Circunferência de cintura (cm)	107,44± 15,12	101,55± 13,84	0,057
Glicemia (mg/dl)	136,23± 79,33	110,37± 34,68	0,212**
Colesterol total (mg/dl)	192,84± 39,16	196,42± 32,80	0,633
HDL-c (mg/dl)	40,23± 10,82	49,06± 11,62	<0,001*
LDL-c (mg/dl)	109,89± 31,20	119,27± 29,30	0,152
Triglicerídeos (mg/dl)	208,89± 98,99	139,21± 67,55	0,001*

Os dados estão apresentados como média ± DP

* $p<0,05$ pelo teste t de Student

** $p=0,011$ pelo teste qui-quadrado de Pearson (maior prevalência de diabetes nos homens)

Tabela 4
Distribuição dos indivíduos estudados de acordo com o sexo e concentrações séricas

Concentrações séricas	Adultos (<60 anos)						Idosos (≥60anos)						Total	
	Mulheres		Homens		Total		Mulheres		Homens		Total		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Glicemia (mg/dl)														
≤ 99	11	47,8	24	52,2	35	50,7	2	28,6	4	19,0	6	21,4	41	42,3
100 – 125	6	26,1	15	32,6	21	30,4	3	42,8	14	66,7	17	60,7	38	39,2
≥ 126	6	26,1	7	15,2	13	18,9	2	28,6	3	14,3	5	17,9	18	18,5
Total	23	100,0	46	100,0	69	100,0	7	100,0	21	100,0	28	100,0	97	100,0
CT (mg/dl)														
≤ 199	13	54,2	26	52,0	39	52,7	7	100,0	13	59,1	20	69,0	59	57,3
≥ 200	11	45,8	24	48,0	35	47,3	0	–	9	40,9	9	31,0	44	42,7
Total	24	100,0	50	100,0	74	100,0	7	100,0	22	100,0	29	100,0	103	100,0
LDL-c (mg/dl)														
≤ 99	7	30,4	12	24,0	19	26,0	4	57,1	4	19,1	8	28,6	27	26,7
100-129	9	39,2	20	40,0	29	39,7	3	42,9	10	47,6	13	46,4	42	41,6
≥ 130	7	30,4	18	36,0	25	34,3	0	–	7	33,3	7	25,0	32	31,7
Total	23	100,0	50	100,0	73	100,0	7	100,0	21	100,0	28	100,0	101	100,0
HDL-c (mg/dl)														
≤ 39	12	50,0	11	22,0	23	31,1	5	71,4	3	13,6	8	27,6	31	30,1
40-50	8	33,3	21	42,0	29	39,2	1	14,3	9	40,9	10	34,5	39	37,9
≥ 50	4	16,7	18	36,0	22	29,7	1	14,3	10	45,5	11	37,9	33	32,0
Total	24	100,0	50	100,0	74	100,0	7	100,0	22	100,0	29	100,0	103	100,0
TG (mg/dl)														
≤ 149	9	37,5	29	59,2	38	52,1	2	28,6	18	81,8	20	69,0	58	56,9
≥ 150	15	62,5	20	40,8	35	47,9	5	71,4	4	18,2	9	31,0	44	43,1
Total	24	100,0	49	100,0	73	100,0	7	100,0	22	100,0	29	100,0	102	100,0

CT=colesterol total; TG=triglicerídeos

Tabela 5
Distribuição dos indivíduos estudados de acordo com o sexo e risco cardiovascular (n=81)

	Adultos (<60 anos)						Idosos (≥60anos)					
	Mulheres		Homens		Total		Mulheres		Homens		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Baixo	8	22,2	3	15,0	11	19,6	2	10,5	0	–	2	8,0
Médio	20	55,6	6	30,0	26	46,5	8	42,1	0	–	8	32,0
Alto	8	22,2	11	55,0	19	33,9	9	47,4	6	100,0	15	60,0
Total	36	100,0	20	100,0	56	100,00	19	100,0	6	100,0	25	100,0

Discussão

A avaliação do estado nutricional é imprescindível na identificação dos FR cardiovascular, uma vez que o IMC e, principalmente, a CC estão relacionados com a elevação do risco de mortalidade.^{1,8} Segundo Pischon et al., uma CC 5cm maior resulta em incremento de 17% no risco cardiovascular, mesmo em caso de eutrofia.²¹ Ainda assim, observa-se o aumento da prevalência de excesso de peso entre adultos brasileiros.²² Montilla et al. encontraram peso acima do adequado em 75% de mulheres atendidas em ambulatório,²³ enquanto Rezende et al. observaram 42,5% de sobrepeso, 24,5% de obesidade e 74% de CC aumentada entre as mulheres da amostra de servidores, em Viçosa (MG).²²

No presente estudo, o consumo alimentar foi avaliado de maneira indireta através do R24h devido aos baixos custos, rapidez e praticidade. Contudo, como todos os inquéritos alimentares, o R24h apresenta confiabilidade relativa.^{24,25} Isto porque não considera as variações na dieta do indivíduo, podendo não representar o habitual.²⁴ Há ainda a possibilidade de sub-relato ou subconsumo dos pacientes, decorrente de mitos, orientação alimentar prévia de profissionais de saúde, ou mesmo do estado nutricional. Segundo Westerterp et al., a variação entre o consumo real e o relatado por pacientes obesos pode variar cerca de 41%,²⁵ representando uma hipótese para a discordância entre o estado nutricional dos pacientes e a média do VCT averiguado (1894±730,84kcal).

Ainda que possa não ser o habitual, mais da metade da amostra ingeriu alimentos ricos em sódio, mineral, intimamente relacionados ao desenvolvimento de hipertensão arterial e, portanto, a maior risco cardiovascular.²⁶ Na análise da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada por Sarno et al., a disponibilidade de sódio nos domicílios foi duas vezes maior (4,5g/dia/pessoa) que o recomendado pela OMS, e proveio predominantemente do sal de adição.²⁶ Porém, conforme os autores, condimentos à base de sal (4,7%) e alimentos processados (15,8%) vêm aumentando sua contribuição,²⁶ o que pode ser

confirmado pela grande frequência na dieta dos indivíduos pesquisados.

Estudos populacionais associam dietas ricas em AGS e COL com o aumento de LDL-c em relação dose-dependente.²⁷ Houve aumento da participação de alimentos de origem animal, que são fontes desses nutrientes, nas dietas das regiões metropolitanas do Brasil entre 1980 a 2003, em detrimento da redução da participação de cereais.²⁸ Consequentemente, estudos como o realizado em Bambuí (MG),²⁹ a partir de questionário semiquantitativo de frequência alimentar numa amostra de base populacional, evidenciam alto consumo de AGS e COL. Cervato et al. também observaram consumo elevado de COL (média 230mg) e tendência de substituição de alimentos fontes de carboidrato por proteínas, em adultos residentes em Cotia (SP), utilizando a história alimentar.³⁰

O consumo insuficiente de fibras e FLV encontrado também foi exposto por Levy-Costa et al. na análise das POF.²⁸ Ainda que os estudos sejam incisivos na relação inversa de risco de doenças crônicas e a ingestão desses alimentos, uma série de motivos inibe seu consumo, como o preço, a conveniência e o sabor.^{19,31} De forma geral, seria recomendável a inclusão desses alimentos como substitutos de outros com maior densidade energética e menor teor de nutrientes e fibras, contribuindo assim para o controle de FR cardiovascular.³¹

O abandono ao tabaco tem ocorrido com maior frequência, principalmente nas capitais, em decorrência do maior controle do uso e à restrição nos espaços públicos, a proibição de propagandas e a maior divulgação dos males.³² Nisto se apoia a menor prevalência de tabagismo encontrada neste estudo e na pesquisa de Coltro et al. (11,9%) entre voluntários de uma campanha de saúde em Botucatu (SP),³³ embora em pesquisa telefônica nacional o Ministério da Saúde (MS) tenha encontrado maior frequência (21%).³² É interessante observar, porém, a maior frequência de tabagismo encontrada neste estudo entre as mulheres, mesmo sem diferença estatística. O hábito de fumar, unido à inatividade física observada também em outras pesquisas,^{22,32} endossa a necessidade do

ênfase na prevenção de DCV durante o atendimento ambulatorial das mulheres, uma vez que segundo Pitzalis, ainda há a ideia de que tais eventos acometam os homens.³⁴ O exercício físico auxilia a manutenção do peso saudável e influencia positivamente na pressão arterial, HDL-c e resistência insulínica, tornando-se protetor para DCV.¹⁹

Outro aspecto de relevante importância, ainda que tenha sido por relato dos pacientes, é a história familiar positiva de evento cardiovascular. Presente em mais da metade da amostra, é um FR significativo e independente, como mostrou Sesso et. al. em sua pesquisa prospectiva, observando um aumento do risco cardiovascular em 1,15 para mulheres e 1,71 para homens quando a história é paterna.³⁵

Na avaliação dos exames bioquímicos, detectou-se glicemia de jejum alterada em mais da metade da população, sendo 62,5% sem diagnóstico de diabetes. Entre executivos submetidos a *check-up* em São Paulo (SP),³⁶ e entre adultos residentes em Ribeirão Preto no estudo de Torquato et al.³⁷ encontrou-se menor frequência de alteração neste parâmetro (28,2% e 7,7%, respectivamente). O diabetes também foi mais frequente do que observado por Torquato et al. (12,1%)³⁷ e em Botucatu (15,4%),³³ mesmo com a possibilidade de subestimação. A maior prevalência se repete para hipertensão arterial (64,08%), quando comparada à população de uma campanha de saúde (39,5%),³³ e para hipertrigliceridemia (43,14% vs 30,4% em executivos paulistanos).³⁶ Quanto ao LDL-c, a população estudada apresentou média abaixo do limite recomendado e menor do que os dados de Rodrigues et al. (121,8±29,9mg/dl),³⁶ atenuando o risco cardiovascular. Todavia, ainda se detectou valores de LDL-c ≥130mg/dl em 1/3 da amostra.

Possivelmente, a grande frequência de concentrações séricas alteradas neste estudo resulta da alta prevalência de excesso de peso e da coleta de dados ter sido realizada entre pacientes ambulatoriais. Esta também pode ser a justificativa pela maior prevalência de diabetes e hipertensão arterial observada. Como consequência, grande parte da amostra pode ser diagnosticada com síndrome metabólica (70,87%), obtendo-se prevalência similar a de Correia et al. entre mulheres obesas severas (70,3%).³⁸

A consideração da síndrome metabólica e do diabetes na classificação do risco cardiovascular resultou em maior proporção de médio e alto risco, ao contrário de outras pesquisas.^{33,36,39} Os homens se mantiveram na categoria mais alta, como consequência da própria genética e das maiores prevalências de dislipidemia e diabetes. Porém, ainda que as mulheres tenham sido majoritariamente classificadas como médio risco, é

importante enfatizar que apresentaram maior frequência dos FR modificáveis (IMC acima do adequado, CC aumentada, tabagismo e inatividade física), dos quais nem todos entram no cálculo do EF, podendo representar um viés na classificação.³⁴

A sinergia dos vários FR é responsável pelo aumento do risco cardiovascular, determinando a importância de seu estudo. Ainda que não haja pesquisas nacionais suficientes para avaliar tendências,¹ de modo geral, a frequência dos FR foi mais elevada nessa população do que em outros estudos. Isso decorre, provavelmente, do fato de que os pacientes que buscaram o serviço já apresentavam distúrbios clínicos e metabólicos, justificando o encaminhamento médico.

Conclusões

Os pacientes que participaram do estudo apresentaram alta prevalência dos FR cardiovascular considerados. É importante salientar que FR modificáveis considerados neste trabalho, com exceção do tabagismo, não estão incluídos no cálculo do EF. Sendo assim, nesta população feminina no qual esses FR foram muito presentes, o escore isolado pode não identificar satisfatoriamente o risco cardiovascular.

Estas informações reforçam a necessidade da intervenção nutricional, individual ou em grupo, pelo qual os pacientes possam receber planos alimentares específicos às suas necessidades, e o auxílio na modificação de hábitos inadequados. O atendimento nutricional, unido à equipe multidisciplinar em saúde, deve valorizar a promoção igualitária de práticas saudáveis, contribuindo assim para a redução do risco cardiovascular.

Agradecimentos

A auxiliar de enfermagem Avani e às nutricionistas Amanda Gonçalves Lopes, Débora Tarasautchi, Priscila Regina Bolelli Broinizi e Tiemy Rosana Komatsu pela colaboração na coleta dos dados.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

Este artigo é parte do Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Nutrição em Saúde Pública de Andrea Mariana Nunes da Costa Teixeira pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2007: uma análise da situação de saúde. Brasil; 2007.
2. Kirk SFL, Cramm CL, Price SL, Penney TL, Jarvie L, Power H. BMI: A vital sign for patients and health professionals. *Can Nurse*. 2009;105(1):25-28.
3. Kruger J, Ham SA, Prohaska TR. Behavioral risk factors associated with overweight and obesity among older adults: the 2005 National Health Interview Survey. *Prev Chronic Dis*. 2009;6(1):1-17.
4. World Health Organization (WHO). [homepage on the internet]. Cardiovascular diseases. Geneva; 2009 [cited 2009 Apr]. Available from: <http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en>
5. Ishitani LH, Franco GC, Perpétuo IHO, França E. Desigualdade social e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(4):684-91.
6. Martins IS, Coelho LT, Mazzilli RN, Singer JM, Souza CU, Antonieto Jr AE, et al. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito em população da área metropolitana da região sudeste do Brasil. I- Metodologia da pesquisa. *Rev Saúde Pública*. 1993;27(4):250-61.
7. Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyles interventions reduce coronary heart disease: results from the PREMIER trial. *Circulation*. 2009;119(15):2026-2031.
8. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2004;110(18):2952-967.
9. Castro LCV, Franceschini SCC, Priore SE, Pelúzio MCG. Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. *Rev Nutr*. 2004;17(3):369-77.
10. Sposito CA, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AG, et al. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(S1):2-18.
11. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *J Am Diet Assoc*. 2001;286(2):180-87.
12. World Health Organization. Consultation of obesity. Obesity - preventing and managing the global epidemic (Report). Geneva; 1997.
13. Organización Panamericana de la Salud. Envejecimiento y salud: un cambio de paradigma. *Rev Panam Salud Pública*. 2000;7:60-67.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
15. Fisberg RM, Villar BS. Manual de receitas e medidas caseiras para cálculo de inquéritos alimentares. São Paulo: Signus; 2002.
16. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 4a ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
17. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21. USA; 2009.
18. Nepa-Unicamp. Tabela brasileira de composição de alimentos 2 (TACO2). Campinas; 2004.
19. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases (Report). Geneva; 2003.
20. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081-1093.
21. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Begmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105-120.
22. Rezende FAC, Rosado LEFPL, Ribeiro RCL, Vidigal FC, Vasques ACJ, Bonard IV, et al. Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(6):728-34.
23. Montilla RNG, Marucci MFN, Aldrighi JM. Avaliação do estado nutricional e do consumo alimentar de mulheres no climatério. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(1):91-95.
24. Costa AGV, Priore SE, Sabarense CM, Franceschini SCC. Questionário de frequência de consumo alimentar e recordatório de 24 horas: aspectos metodológicos para avaliação da ingestão de lipídeos. *Rev Nutr*. 2006;19(5):631-41.
25. Westerterp KR, Goris AHC. Validity of the assessment of dietary intake: problems of misreporting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(5):489-93.
26. Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Ferreira SRG, Monteiro CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2002-2003. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(2):219-25.
27. Horn LV, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JAS, Champagne CM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(2):287-331.
28. Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes NS, Monteiro CA. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Rev Saúde Pública*. 2005;39(4):530-40.
29. Bonomo E, Caiaffa WT, César CC, Lopes ACS, Lima-Costa MF. Consumo alimentar da população adulta segundo perfil sócio-econômico e demográfico: Projeto Bambuí. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(5):1461-471.
30. Cervato AM, Mazzilli RN, Martins IS, Marucci MFN. Dieta habitual e fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Rev Saúde Pública*. 1997;31(3):227-35.

Artigo Original

31. Claro RM, Carmo HCE, Machado FMS, Monteiro CA. Renda, preço dos alimentos e participação de frutas e hortaliças na dieta. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(4):557-64.
32. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2008: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasil; 2009.
33. Coltro RS, Mizutani BM, Mutti A, Délia MPB, Martinelli LMB, Cogni AL, et al. Frequency of cardiovascular risk factors in volunteers attending a community-based health education intervention. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):556-62.
34. Pitzalis M. Yentl syndrome. The underestimate of cardiovascular risk in women. *Ital Heart J Suppl*. 2005;6(2):72-76.
35. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104(4):393-98.
36. Rodrigues TFF, Philippi ST. Avaliação nutricional e risco cardiovascular em executivos submetidos a check up. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(4):322-27.
37. Torquato MT, Montenegro Jr RM, Viana LA, Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo). *Sao Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.
38. Correia F, Poínhos R, Freitas P, Pinhão S, Maia A, Carvalho D, et al. Prevalência da síndrome metabólica: Comparação entre os critérios ATP III e IDF numa população feminina com obesidade severa. *Acta Med Port*. 2006;19:286-94.
39. Barreto SM, Passos VMA, Cardoso ARA, Lima-Costa MF. Quantifying the risk of coronary artery disease in a community. The Bambui Project. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(6):556-61.

Artigo de
Revisão

O Papel da Vitamina D na Insuficiência Cardíaca

The Role of Vitamin D in Heart Failure

1

Vanessa dos Santos Pereira Montera, Evandro Tinoco Mesquita

Resumo

A vitamina D, mais especificamente o 1,25-dihidroxitamino D (1,25[OH]2D) ou calcitriol, tem sido relacionada à doença cardiovascular e, nesse contexto, parece estar bastante associada à fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC). Vários estudos demonstram que a deficiência de calcitriol e/ou as alterações que esta promove nos níveis séricos de paratormônio (PTH) ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), modula o sistema imune, regula a proteína quinase-C (PKC) causando hipertrofia das miofibrilas e apoptose dos cardiomiócitos, gera arritmia, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Este artigo tem o objetivo de fazer uma revisão sobre a vitamina D, seu metabolismo e sua relação com os níveis de paratormônio, cálcio e fósforo, fatores que interferem em seu status; a influência da sua deficiência na IC e possíveis benefícios da sua suplementação na IC.

Palavras-chave: Deficiência, Calcitriol, Paratormônio, Insuficiência cardíaca

Abstract

Vitamin D, more specifically 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25[OH]2D) or calcitriol, has been linked to cardiovascular disease, and seems to be closely associated with the pathophysiology of heart failure (HF) in this context. Many studies demonstrate that calcitriol deficiency and/or the alterations this causes in the parathyroid hormone (PTH) blood levels activate the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), modulating the immune system, regulating protein kinase C causing myofibrillar hypertrophy and cardiomyocyte apoptosis, resulting in arrhythmias, mitochondrial dysfunction and oxidative stress. This paper thus reviews vitamin D, its metabolism and relationship to PTH, calcium and phosphorus as factors that intervene in this status, the influence of such deficiencies in HF and the possible benefits of their supplementation in HF.

Keywords: Deficiency, Calcitriol, Parathyroid hormone, Heart failure

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma complexa síndrome clínica, sendo atualmente uma das principais causas de morbimortalidade. Apesar dos progressos na prevenção e tratamento da doença cardiovascular, a IC vem apresentando aumento progressivo em sua incidência e prevalência.¹ Essa desordem multifatorial envolve vários sistemas orgânicos em sua patogênese e afeta intensamente a qualidade de vida dos pacientes, manifestando-se por intolerância ao exercício na presença de disfunções do ventrículo esquerdo.

Novos estudos vêm se concentrando na descoberta de elementos que possam contribuir para a patogênese da IC e em alvos terapêuticos que se mostrem promissores na IC. Nesse aspecto, a terapia nutricional está sendo mais bem avaliada, devido ao impacto que vitaminas e minerais podem apresentar, já que a deficiência de micronutrientes essenciais é um achado prevalente na IC. Estudos já mostram, por exemplo, o benefício dos nutrientes com ação antioxidante, que podem atuar reduzindo o estresse oxidativo e inflamação, bem como suas consequências.²

Departamento de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

Correspondência: vspnutri@yahoo.com.br

Vanessa dos Santos Pereira Montera | Estrada do Joá, 200 ap. 301 - São Conrado - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 22610-142

Recebido em: 23/11/2009 | Aceito em: 10/03/2010

Além disso, o papel da vitamina D, mais precisamente sua deficiência e efeito da sua suplementação, também tem chamado a atenção na patogenia da IC. Desde a década de 80, estudos já levantavam a hipótese de uma correlação entre deficiência de vitamina D, níveis séricos de paratormônio (PTH) e IC.³ Mais recentemente, autores estão demonstrando a importância e prevalência da hipovitaminose D na patogênese da IC. Pitz et al.⁴ demonstraram que baixos níveis de vitamina D estão associados com maior prevalência de disfunção do miocárdio, morte por IC e morte súbita.

Zittermann et al.⁵ mostraram que a deficiência de vitamina D contribui para alterações no metabolismo intracelular do cálcio, provocando assim modificação do metabolismo mineral, e também disfunção do miocárdio em pacientes com IC. Assim, a hipovitaminose D foi considerada elemento com papel importante na patogênese da IC. Os mesmos autores reportaram que baixos níveis séricos de calcitriol foram encontrados independentemente associados ao pobre desfecho clínico em pacientes submetidos a transplante cardíaco. Nesses pacientes, em que a própria sintomatologia da doença impõe que tenham um estilo de vida mais confinado ao lar, reduções significativas dos níveis de vitamina D estão presentes, associadas a um hiperparatiroidismo secundário.⁶

Um outro grupo de pesquisadores avaliou 60 pacientes com IC sistólica e achou uma correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e a performance no teste de caminhada por 6 minutos.⁷ Um resumo dos estudos citados, relacionando a hipovitaminose D com a IC, encontra-se no Quadro 1.

Já foi demonstrado também que a ablação do sistema de sinalização do receptor de vitamina D (VDR) resulta em relevantes alterações na estrutura cardíaca e que a deleção do VDR em ratos cria um fenótipo caracterizado por hipertrofia cardíaca e fibrose com aumento da deposição intersticial de colágeno.^{8,9}

Sabe-se que a prevalência de hipovitaminose D é alta. Nos EUA representa mais de 40% e 50% nos homens e nas mulheres, respectivamente.¹⁰ Em pacientes com IC, esse quadro pode ser ainda mais acentuado, visto que vários estudos demonstram que estes apresentam uma deficiência na ingestão de várias vitaminas e minerais.¹¹ Esse quadro pode ser ainda agravado pelo fato de haver uma maior demanda de nutrientes na IC em função de fatores como: maior catabolismo, quadro de inflamação e estresse oxidativo, perda de nutrientes estimulada por medicamentos e má absorção dos mesmos.¹²

Por isso, torna-se relevante uma revisão sobre a vitamina D e sua importância na IC, enfatizando seu metabolismo e como sua carência pode atuar na progressão da IC.

Metabolismo da Vitamina D e sua influência sobre os níveis de paratormônio, cálcio e fósforo

A vitamina D (colecálciferol) é normalmente sintetizada na pele quando esta é exposta à luz solar, mas também pode ser obtida através de alimentos na forma de ergocalciferol. Por ser uma vitamina lipossolúvel, a vitamina D é incorporada às micelas, absorvida pelos enterócitos e transportada no interior dos quilomícrons até o fígado, via circulação porta. No fígado, ela será

Quadro 1
Estudos clínicos com IC e dosagens séricas de vitamina D

Autores	n	Níveis de vitamina D indicativos de hipovitaminose	Conclusão
Pitz et al. ⁴	3 299 pacientes caucasianos com IC	<17,3ng/mL	<ul style="list-style-type: none">• pior função do miocárdio• aumento de morte por IC• morte súbita naqueles com deficiência severa (<10ng/mL)
Zittermann et al. ⁵	54 pacientes com IC NYHA classe ≥ II	<15ng/mL (9,6 jovens com IC e 11 idosos com IC)	<ul style="list-style-type: none">• aumento de morte súbita• pior função do miocárdio• alteração do metabolismo mineral
Zittermann et al. ⁶	383 pacientes estágio final IC (em espera por transplante)	14±1,2ng/mL (lista eletiva) e 9,3±0,8ng/mL (lista de urgência)	<ul style="list-style-type: none">• aumento da taxa de morte e transplante em 1 ano• pior desfecho clínico
Boxer et al. ⁷	60 pacientes com FE <40% e ≥60 anos	26,7±12,5ng/mL	<ul style="list-style-type: none">• quanto menor os níveis de vitamina D pior a performance no teste de caminhada por 6 minutos

então hidroxilada formando a 25-hidroxivitamina D (calcidiol, 25OHD), principal forma de circulação da vitamina D. O calcidiol é transportado associado à proteína ligadora de vitamina D até os rins onde sofre nova hidroxilação produzindo a 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol, 1,25(OH)2D), que é a forma mais ativa da vitamina D.¹³

A síntese de vitamina D e seus metabólitos está estreitamente relacionada à homeostase do cálcio (Ca) e é modulada pelo PTH, bem como pelos níveis séricos de Ca e fósforo (P). Quando ocorre a hipocalcemia, os níveis séricos de PTH aumentam, estimulando a reabsorção tubular de Ca e a atividade da α -1-hidroxilase nos rins. Isso resulta em aumento da síntese de 1,25(OH)2D e, conseqüentemente, em aumento da absorção intestinal de Ca. O PTH também estimula a atividade dos osteoclastos ósseos, a fim de mobilizar o estoque de Ca para aumentar o Ca sérico.¹³

A deficiência de vitamina D reduz a absorção intestinal de Ca e P e leva ao desenvolvimento do hiperparatiroidismo secundário, com a elevação dos níveis de PTH.¹³

Fatores que interferem no status de vitamina D

A deficiência de vitamina D pode ocorrer como resultado de uma baixa ingestão ou absorção, reduzida exposição ao sol, diminuição da hidroxilação hepática e renal ou aumento do catabolismo hepático.

A ingestão diária recomendada de vitamina D é de 200UI, 400UI e 600UI para adultos de 18 anos a 50 anos, de 51 anos a 70 anos e acima de 70 anos, respectivamente.¹³ Contudo em função dos evidentes efeitos adversos da deficiência subclínica de vitamina D sobre a saúde, uma ingestão acima da estimada como adequada vem sendo recomendada a fim de manter níveis adequados de 25OHD, o melhor indicador laboratorial de adequação da vitamina D. Seu limite inferior considerado normal varia de acordo com a localização geográfica e exposição solar da população referente.¹⁴ Apesar de não haver consenso quanto ao valor ótimo, muitos concordam com um nível mínimo de 15ng/mL ou 20ng/mL. O Quadro 2 mostra a classificação do status de vitamina D. Deve-se considerar ainda que a avaliação do nível do PTH é um bom marcador para monitorar o status de vitamina D, já que esse hormônio se encontra aumentado na deficiência de vitamina D e também tem implicações na IC.¹⁵

De acordo com Giovannucci, uma ingestão de 400UI de vitamina D/dia, quantidade indicada para a

Quadro 2 Classificação do status de vitamina D

25(OH)D (ng/mL)	Status
<15	Deficiência severa
<20	Deficiência
20-30	Relativa insuficiência
>30	Reservas adequadas
>150	Toxicidade

Adaptado de Nemerovski et al., 2009

prevenção de raquitismo em crianças, não é adequada para adultos que apresentam uma massa corpórea 20 a 30 vezes maior, principalmente se nestes a produção de vitamina D induzida pela luz solar for baixa. O autor afirma ainda que o nível de 2000UI/dia considerado como limite máximo de ingestão para adultos foi estabelecido a partir de poucas evidências, e que um limite máximo para adultos deveria ser provavelmente pelo menos 10000UI/dia. Além disso, o autor enfatiza que apesar de se saber que o excesso de exposição ao sol tem efeitos negativos, um mínimo de exposição solar sem uso de filtro solar em horários adequados (até 10h e após 16h), deve ser recomendado.¹⁶

As principais fontes de vitamina D são: óleo de fígado de peixes, principalmente de bacalhau e salmão; alimentos derivados do leite como manteiga e queijos gordurosos e ovos.¹³ A vitamina D (colecálciferol) pode ainda ser sintetizada na pele quando esta é submetida à exposição solar. Acredita-se que a síntese pela pele tenha significância muito maior que aquela relacionada à ingestão alimentar. Contudo essa síntese fica comprometida nas culturas que impõem vestimentas pesadas e longos períodos com pouca luz solar; em indivíduos com peles mais pigmentadas, já que a melanina atua como um protetor solar natural, exigindo maior tempo de exposição solar; em idosos, já que a senescência reduz a capacidade de produção de vitamina D pela pele; em pessoas que fazem uso excessivo de protetor solar e naqueles que vivem no meio urbano, pois se expõem menos ao sol.¹⁷

Desordens associadas com a má absorção de gorduras como doença celíaca, doença de Crohn, insuficiência pancreática, fibrose cística, doença hepática e também o uso crônico de glicocorticoides reduzem a absorção da vitamina D, uma vitamina lipossolúvel.¹⁸ Vale ressaltar que a IC cursa com aumento da permeabilidade intestinal e disfunção dos enterócitos, o que contribui para má absorção de nutrientes, sendo assim também um fator de risco para hipovitaminose D.¹⁹

Em pacientes com doença renal crônica, a produção de 1,25(OH)2 está reduzida em função da diminuição da taxa de filtração glomerular, da perda da enzima α -1-hidroxilase secundária ao comprometimento da

estrutura renal e da supressão da atividade desta enzima secundária à hiperfosfatemia. Como resultado surge uma tendência à hipocalcemia e hiperparatiroidismo.²⁰ Pacientes com síndrome nefrótica excretam mais proteína ligadora de vitamina D, com o calcidiol ligado a essa proteína, aumentando o risco de déficit de vitamina D e, conseqüentemente, de hipocalcemia e hipofosfatemia.

Pacientes com severa doença hepática obstrutiva ou parenquimal também podem ter a síntese de 25OHD reduzida.²¹

Mecanismos patogênicos da hipovitaminose D na IC

As evidências disponíveis suportam a existência de ação direta e indireta da vitamina D sobre a função dos cardiomiócitos e a morfologia do coração. Contudo a patogênese da hipovitaminose D na IC ainda é incerta, podendo envolver vários mecanismos e também o PTH, assim como o Ca e o P.

Os cardiomiócitos apresentam receptor para vitamina D e proteínas ligadoras de Ca dependente de calcitriol. Além disso, nas células musculares cardíacas, existe uma rápida ativação dos canais de Ca voltagem-dependente mediada pelo calcitriol. A deficiência de calcitriol pode prejudicar a síntese de proteínas ligadoras de Ca e a ativação da adenilato-ciclase. A baixa atividade da adenilato-ciclase resulta em um prejuízo no influxo de Ca⁺² extracelular, declínio da recaptação de Ca⁺² pelo retículo sarcoplasmático (RS) e redução da liberação de Ca⁺² do RS. Esta última alteração é considerada um importante fator patogênico na alteração da contratilidade nas cardiomiopatias.¹⁸ A vitamina D é capaz de modular a contração dos miócitos através da ativação da proteína quinase-C (PKC). A enzima PKC promove a fosforilação de proteínas reguladoras do Ca⁺², contribuindo assim para o aumento do tempo de relaxamento em resposta à administração aguda, mas não crônica, de 1,25(OH)₂D.²² A ativação da PKC estimula também a síntese de proteínas-chave, como a β miosina de cadeia pesada e a α-actina do músculo esquelético, promovendo assim hipertrofia das miofibrilas.

A vitamina D atua também como um regulador negativo da produção renal de renina, suprimindo a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A hipovitaminose D foi associada com maior ativação do SRAA, que pode contribuir para retenção de sal e água presente na IC.¹⁷

Estudos sugerem também que a vitamina D pode melhorar o perfil de citocinas em pacientes com IC,

reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), e aumentando a síntese de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10.²³ Sabe-se que a ativação de processos inflamatórios é um dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na IC e em sua progressão, e que elementos que consigam atenuar o estado pró-inflamatório, como vem se mostrando a vitamina D, atuam como potente cardioprotetor.

Portanto, a deficiência de vitamina D contribui para o aumento dos níveis de PTH e ainda se questiona se os efeitos da vitamina D são atribuídos a esta vitamina propriamente dita ou ao hiperparatiroidismo secundário que seu déficit promove.

Estudos mostram que, em pacientes em diálise, quanto maior o nível sérico de PTH mais acentuada é a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). A redução do PTH, através da administração de calcitriol ou da paratiroidectomia ou do aumento da concentração de magnésio no dialisato, pode reduzir o índice de massa do ventrículo esquerdo e assim melhorar a função cardíaca.²³ Sabe-se que o PTH interage na membrana dos cardiomiócitos, com seus receptores que estão acoplados à proteína G (Gαq proteína) levando a uma ativação da fosfolipase-C e, conseqüentemente, da PKC. Isso pode induzir a apoptose dos cardiomiócitos e contribuir para a progressão da HVE.²⁴ Especula-se também que a ativação da fosfolipase-C pelo PTH possa também contribuir para indução da 1,4,5trifosfatoinositol (IP3) que age nos receptores de IP3 no retículo sarcoplasmático, estimulando a liberação de Ca livre para o citoplasma. Como resultado, pode ocorrer uma ruptura da coordenação precisa do potencial de ação cardíaco, contribuindo para a ocorrência de arritmia.²⁵

O hiperparatiroidismo tem ainda efeito trófico direto sobre os fibroblastos intersticiais, contribuindo para fibrose intersticial que, por sua vez, pode levar à disfunção diastólica e arritmia, e atua também indiretamente com o aumento da pressão arterial via hipercalcemia, anemia e alterações nos grandes e pequenos vasos. O aumento do PTH também inibe a fosforilação oxidativa nas mitocôndrias dos miócitos, reduzindo a produção de energia gerada a partir dos ácidos graxos. Isso diminui a concentração de ATP e prejudica a atividade miofibrilar da creatino-quinase.²⁶ Por fim, o hiperparatiroidismo secundário à deficiência de vitamina D pode agravar a IC, por ser capaz de aumentar o estresse oxidativo, expresso pelo aumento no plasma de 8-isoprostano, pela ativação da NADPH oxidase com aumento da produção de superóxido e pela ativação do fator de transcrição nuclear (NF-kB) sensível à redox, ativando uma cascata de genes pró-inflamatórios²⁷ (Figura 1).

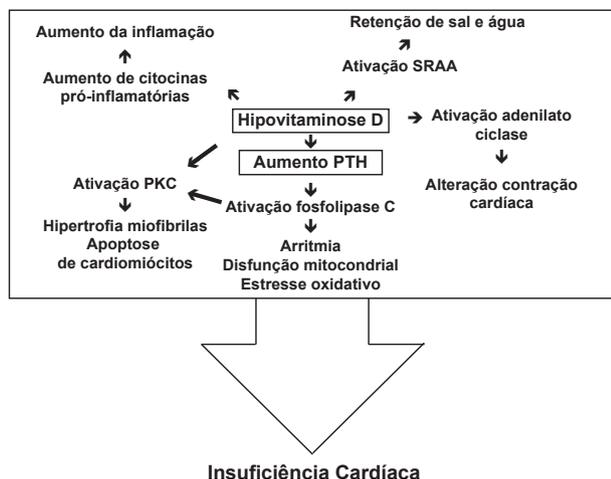


Figura 1
Mecanismos patogênicos da hipovitaminose D na IC

Administração de vitamina D na IC

Apesar de ainda não haver uma recomendação bem estabelecida para a suplementação de vitamina D em pacientes com IC, alguns estudos já avaliaram o efeito da sua administração na IC.

A suplementação de 50µg (2000UI) de vitamina D em pacientes com IC, por nove meses, foi capaz de aumentar a concentração sérica de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, e preveniu o aumento da concentração sérica da citocina pró-inflamatória TNF-α. Além disso, a suplementação de vitamina D associada à de Ca foi mais potente em suprimir as concentrações de PTH no sangue do que quando o Ca foi suplementado isoladamente. As variáveis hemodinâmicas melhoraram em ambos os grupos.²⁸ Witte e Clark²⁹ adicionaram 400UI de vitamina D em seu estudo com suplementação de multivitaminas e minerais, mas essa dose não afetou a concentração sérica de citocinas. Mahon et al.³⁰ produziram modesto efeito sobre as citocinas com doses de 1000UI de vitamina D/dia.

O tratamento com 1,25(OH)2D leva ao aumento da expressão e da localização nuclear do receptor de vitamina D, aumento na expressão de miotrofina e redução na expressão do peptídeo natriurético atrial e peptídeo natriurético tipo B humano. A indução de hipertrofia cardíaca leva ao aumento no RNAm para o receptor de vitamina D, sugerindo que a vitamina D tenha efeito anti-hipertrofico sobre o músculo cardíaco.^{31,32}

O aumento dos níveis de 1,25(OH)2D suprime a expressão gênica de renina.³³ O tratamento de pacientes em hemodiálise com calcitriol foi associado à redução da hipertrofia cardíaca e redução da dispersão QTc, um fator de risco para morte súbita.³⁴

Orientação nutricional relativa à hipovitaminose D na IC

A redução dos níveis séricos de vitamina D, altamente prevalente na IC, associado a dietas pobres em Ca e ricas em P, contribui para elevação do PTH, podendo agravar a IC. Por isso é muito importante modificar este quadro.

Assim precisa-se garantir na dieta de pacientes com IC quantidades adequadas de fontes de vitamina D, podendo ser utilizado o óleo de fígado de bacalhau, e mais que isso, incentivar a exposição dos mesmos à luz solar em horários adequados e sem filtro solar. O consumo de cálcio também precisa ser ajustado. Deve-se ressaltar que o leite e derivados não são as únicas fontes de cálcio. Os vegetais verde-escuros como brócolis, espinafre e couve também são, e recomenda-se que sejam consumidos em quantidades constantes e moderadas por pacientes que estejam em terapia anticoagulante; ainda a semente de gergelim e a sardinha são fontes de cálcio com boa biodisponibilidade. Deve-se estar atento ainda com os fatores que reduzem a biodisponibilidade do cálcio, como o excesso de proteínas, sódio, fitatos e oxalatos na dieta, e com aqueles que aumentam sua biodisponibilidade como o magnésio, presente em vegetais verde-escuros, no germen de trigo, na quinoa e nas oleaginosas.¹³ Espera-se também uma dieta com quantidades moderadas a baixas de fósforo. Dietas com níveis relativamente baixos de fósforo, mas adequadamente biodisponível, como a dieta vegetariana, podem ter impacto benéfico sobre o risco de HVE.³⁵ Precisa-se ter cuidado especial para evitar que na tentativa de se reduzir o P da dieta estabeleça-se uma dieta com um teor muito baixo de proteínas, o que poderia prejudicar o paciente com IC.

Estas condutas enfatizam a importância e ampliam o papel do nutricionista no tratamento multidisciplinar do paciente com IC.

Conclusão

A hipovitaminose D está associada à alteração da homeostase do Ca e P, bem como ao hiperparatiroidismo secundário, sendo um novo eixo metabólico na IC. Contudo, ainda são necessários mais estudos a fim de determinar os níveis séricos adequados de vitamina D para pacientes com IC, a necessidade ou não de suplementação da vitamina D e do Ca e que avaliem o impacto da sua deficiência na evolução de pacientes com IC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O Laboratório Lâmina financia a dosagem de vitamina D e paratormônio dos pacientes do presente estudo, internados no Hospital Pró-Cardíaco com insuficiência cardíaca crônica agudizada.

Vinculação Universitária

Este artigo representa parte da Dissertação de Mestrado de Vanessa dos Santos Pereira Montera pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

Referências

1. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure – the whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006;11:83-92.
2. Montera V. Benefício dos nutrientes antioxidantes e seus cofatores no controle do estresse oxidativo e inflamação na insuficiência cardíaca. *Rev SOCERJ.* 2007;20(1):20-27.
3. McGonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB, Weston MJ, Parsons V. Uremic cardiomyopathy potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron.* 1984;36(2):94-100.
4. Pitz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3927-935.
5. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:105-12.
6. Zittermann A, Schleithoff SS, Gotting C, Dronow O, Fuchs U, Kuhn J, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:321-27.
7. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6 minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Geriatr Soc.* 2008;56:454-61.
8. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:521-24.
9. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:416-19.
10. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis.* 2005;15(suppl 5):S5-S101.
11. Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1218-223.
12. Witte KA, Clark AL. Nutritional abnormalities contributing to cachexia in chronic illness. *Int J Cardiol.* 2002;85:23-31.
13. Cozzolino S. Vitamina D (calciferol). In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. São Paulo: Manole; 2005.
14. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, fluoride. Washington DC: National Academies Press; 2000:250-287. [cited 2009 May]. Available from: <http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=5776>
15. Nemerovski CW, Dorsch MP, Simpson RU, Bone HG, Aaronson KD, Bleske BE. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy.* 2009;29(6):691-708.
16. Giovannucci E. Expanding roles of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):418-20.
17. Weber K, Simpson R, Carbone L. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure. *Heart.* 2008;94(5):540-41.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
19. Haehling S, Doehner W, Anker S. Nutrition, metabolism and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2007;73:298-309.
20. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):105-12.
21. Agus ZS, Drezner MK. Causes of vitamin D deficiency and resistance. [cited 2009 May]. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=bone_dis/20450&view=p>
22. Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;41(2):350-59.
23. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:754-59.
24. McCarty MF. Nutritional modulation of parathyroid hormone secretion may influence risk for left ventricular hypertrophy. *Med Hypotheses.* 2005;64:1015-1021.
25. McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. Can moderate elevations of parathyroid hormone acutely increase risk for ischemic cardiac arrhythmias? *Med Hypotheses.* 2009;72:581-83.
26. Weber KT, Weglicki WB, Simpson RU. Macro and micronutrient dyshomeostasis in adverse structural remodeling of myocardium. *Cardiovasc Res.* 2009;81:500-508.

27. Rostand SG, Druke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56:383-92.
28. Schleithoff S, Zittermann A, Tenderich G, Berthold H, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:754-59.
29. Witte KK, Clark AL. Chronic heart failure and multiple micronutrient supplementations: realistic hope or idealistic conjecture? *Heart Fail Monit.* 2005;4:123-29.
30. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol.* 2003;134:128-32.
31. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:533-37.
32. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, et al. Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension.* 2008;52:1106-112.
33. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:387-92.
34. Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2006;102:c21-c29.
35. Barsotti G, Morelli E, Cupisti A, Meola M, Dani L, Giovannetti S. A low-nitrogen low-phosphorus vegan diet for patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1996;74:390-94.

Aspectos Farmacogenéticos Associados à Resistência Terapêutica Antiplaquetária em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda

Artigo de
Revisão

2

Pharmacogenetic Aspects Associated with Anti-Platelet Therapy Resistance in Patients with Acute Coronary Syndrome

Jamil da Silva Soares,¹ Fernanda Carla Ferreira de Brito,² Felipe Montes Pena,³ Evandro Tinoco Mesquita,⁴ Enrique Medina-Acosta⁵

Resumo

O uso de medicamentos que inibem a função plaquetária reduz significativamente as complicações isquêmicas e a taxa de morte cardiovascular em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) e naqueles submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) com *stent*. Apesar de toda a evolução da terapêutica antiplaquetária, os fenômenos trombóticos continuam a ocorrer e, embora suas causas determinantes sejam múltiplas, cresce o conceito de resistência terapêutica antiplaquetária, melhor entendida como a baixa resposta ou mesmo a ausência desta ao uso dos antiplaquetários, que pode refletir aspectos farmacológicos e farmacocinéticos de cada medicamento. A resistência antiplaquetária pode ser classificada em laboratorial ou clínica. A resistência laboratorial é definida como a falha do medicamento em inibir a função plaquetária *ex vivo*. A resistência clínica é definida como a falha do medicamento em prevenir a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares em pacientes com SCA e em pacientes submetidos à ICP. Considerável variabilidade interindividual é observada nas respostas evocadas pelos diferentes inibidores de função plaquetária. Essa variabilidade está associada à elevada taxa de eventos adversos cardiovasculares. Parte dessa heterogeneidade é explicada por polimorfismos genéticos nos receptores envolvidos na ativação plaquetária ou no metabolismo dos antiplaquetários, e parte se relaciona a fatores não genéticos. A presente revisão objetiva apresentar os principais mecanismos envolvidos na determinação de uma menor resposta aos medicamentos inibidores da função plaquetária.

Palavras-chave: Antiplaquetários, Intervenção coronariana percutânea, Função plaquetária, Polimorfismo genético, Síndrome coronariana aguda

Abstract

The use of drugs that inhibit platelet function significantly reduces ischemic complications and the cardiovascular death rate among patients with acute coronary syndromes (SCA) and those undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation. Despite well developed anti-platelet therapy, thrombotic events continue to occur and, although their causes have multiple determinants, the concept of antiplatelet therapy resistance is expanding, better understood as low or even no response to anti-platelet agents, which may reflect pharmacokinetic and pharmacological aspects of each drug. Anti-platelet therapy resistance may be classified as laboratorial or clinical. Laboratorial resistance is defined as the failure of the drug to inhibit platelet function *ex vivo*. Clinical resistance is defined as the failure of the drug in preventing the occurrence of cardiovascular adverse events in patients with ACS and patients undergoing PCI. Considerable interindividual variability is observed in responses evoked by different platelet function inhibitors. This variability is associated with high rates of cardiovascular adverse events. Part of this heterogeneity is explained by genetic polymorphisms in the receptors involved in platelet activation, or the metabolism of anti-platelet therapies, while part is also related to non-genetic factors. This review presents the main mechanisms involved in determining a lower response to platelet function inhibiting drugs.

Keywords: Anti-platelet, Percutaneous coronary intervention, Platelet function, Polymorphism, Acute coronary syndrome

¹ Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista - Hospital Escola Alvaro Alvim - Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil

² Instituto Biomédico - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

³ Curso de Especialização em Cardiologia Clínica - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

⁴ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense - Niterói (RJ), Brasil

⁵ Centro de Biotecnologia e Biotecnologia - Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil

Correspondência: jamilsoares@uol.com.br

Jamil da Silva Soares | Rua Pedro Marins 260 - Jardim Flamboyant - Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil | CEP: 28015-180

Recebido em: 09/03/2010 | Aceito em: 16/04/2010

Introdução

Uma das maiores conquistas no tratamento de pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) e de pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP, angioplastia com ou sem implante de *stent* intracoronariano) foi o melhor conhecimento dos mecanismos associados ao desenvolvimento da trombose e a sua prevenção,¹ o que levou à definição e à atualização periódica de parâmetros clínicos relacionados ao manejo desses pacientes.²⁻⁵ O melhor conhecimento da atividade plaquetária e o uso de medicamentos capazes de diminuir a sua atividade, sem dúvida, contribuíram para a redução dos fenômenos trombóticos e em última análise, contribuíram para a redução dos índices de mortalidade.⁶

No entanto, apesar de todo esse avanço, os problemas tromboembólicos ainda persistem. Uma grande parte dos problemas tromboembólicos encontra-se relacionada aos materiais utilizados, ou aos aspectos técnicos ligados aos procedimentos percutâneos. Todavia, mesmo em procedimentos percutâneos com resultados iniciais ótimos, não é incomum observarem-se fenômenos trombóticos em fases agudas e subagudas e na evolução tardia desses pacientes. Esses eventos parecem estar associados à chamada resistência terapêutica antiplaquetária.⁶

Os fármacos que inibem a função plaquetária podem ser agrupados em quatro classes, segundo

seus alvos biológicos (Quadro 1, Figura 1). A propriedade farmacológica comum a esses fármacos é a prevenção da agregação plaquetária e da formação de trombo. Em suma, esses medicamentos conferem uma proteção transitória mediante a supressão da oclusão trombótica das artérias coronárias.

O conceito de resistência terapêutica antiplaquetária

Apesar de toda a evolução da terapêutica antiplaquetária, os fenômenos trombóticos continuam a ocorrer e, embora suas causas determinantes sejam múltiplas (Quadro 2), cresce entre os clínicos o conceito de resistência terapêutica antiplaquetária. Melhor entendido como a baixa resposta ou mesmo a ausência de resposta ao uso dos antiplaquetários, o conceito de resistência reflete diversos aspectos farmacológicos, farmacocinéticos e farmacogenéticos de cada medicamento, descrito em estudos que associam grande número de pacientes e indivíduos sadios à variabilidade interindividual nas respostas evocadas por esses medicamentos.⁷⁻¹⁰ Essa variabilidade pode estar associada à elevada taxa de eventos adversos cardiovasculares.

A resistência antiplaquetária pode ser classificada em laboratorial ou clínica. A resistência laboratorial é definida como a falha do medicamento em inibir a função plaquetária *ex vivo*. A resistência clínica é definida como a falha do medicamento em prevenir a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares em

Quadro 1

Alvos biológicos de fármacos inibidores da função plaquetária

Alvo biológico da inibição	Fármaco	Ação antitrombótica
COX-1 (ciclooxigenase)	Ácido acetilsalicílico (AAS), <u>Aloxiprin</u> (acetilsalicilato de alumínio), <u>Carbasalato</u> de cálcio (mistura de acetilsalicilato de cálcio e ureia)	Bloqueio irreversível da síntese de tromboxano A ₂ (TXA ₂)
GPIIb/IIIa (receptor de fibrinogênio; complexo de glicoproteínas IIb/IIIa)	Abciximab (anticorpo monoclonal humanizado); Peptídeos RGD sintéticos; Agentes peptidomiméticos RGD; Eptifibatide (heptapeptídeo cíclico); Tirofiban (sintético não peptídico)	Antagonistas reversíveis da ligação de fibrinogênio ao seu receptor
P ₂ Y ₁₂ (receptor de ADP)	Tienopiridinas: <u>Clopidogrel</u> , Ticlopidina, <u>Prasugrel</u> , Ticagrelor e Cangrelor (não tienopiridínicos)	Antagonistas irreversíveis da ligação de ADP ao seu receptor; Antagonista reversível
Prostaglandina	Análogos de prostaglandina PGI ₂ (Beraprost, Iloprost, <u>Treprostinil</u>)	Ativação de adenilato ciclase; inibição da formação de TXA ₂
Fosfodiesterases (PDE)	Cilostazol	Inibição da PDE 3, aumento dos níveis de nucleotídeos cíclicos

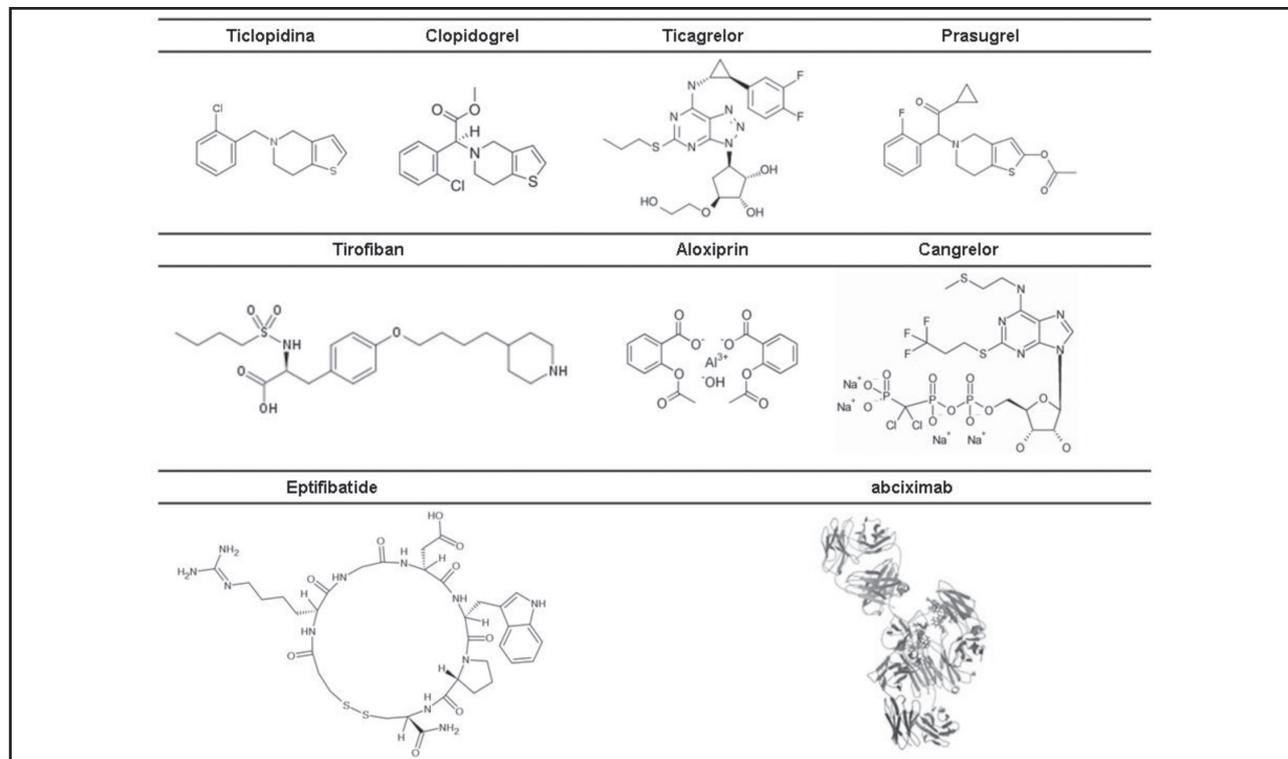


Figura 1
Estrutura dos principais fármacos antiagregantes plaquetários

Quadro 2
Principais causas e mecanismos de resistência à terapêutica antiplaquetária

Fatores técnicos laboratoriais
• Pobre associação entre testes laboratoriais de resistência ¹¹
• Pobre valor de predição do teste laboratorial de resistência ¹²
Fatores clínicos e bioexposição do metabólito
• Pobre adesão ao tratamento ¹³
• Dose e/ou via de administração inadequada ¹⁴
• Inadequada dose de manutenção
• Alto índice de massa corpórea
• Pobre absorção do medicamento (administração oral)
• Síndrome coronariana aguda
• Diabetes / resistência à insulina
• Tabagismo
• Interações medicamentosas
Variabilidade individual
• Reatividade plaquetária basal aumentada
• Reatividade plaquetária residual aumentada ^{15,16}
• Produção aumentada de plaquetas em medula óssea
• Hiperexpressão dos receptores celulares
Variação genética
• Polimorfismos em genes das subunidades dos receptores celulares
• Polimorfismos em genes das esterases ou ABCB1 receptores ¹⁷
• Polimorfismos em genes das isoformas do citocromo P-450

pacientes com SCA e em pacientes submetidos à ICP. Apenas parte dessa heterogeneidade é explicada por polimorfismos genéticos nos receptores envolvidos com a ativação plaquetária, o que demonstra que outros fatores não genéticos são causas importantes de resistência.^{11,12}

Mecanismos de inibição da agregação plaquetária

Existem atualmente três alvos farmacológicos com maior destaque clínico para a inibição da agregação plaquetária, *i.e.*, inibição da produção de TXA₂ através da inibição irreversível da COX-1, antagonismo dos receptores purinérgicos P2Y₁₂ e inibição da ligação do fibrinogênio à glicoproteína GPIIb/IIIa (integrina αIIbβ3).¹³⁻¹⁶

O AAS e os demais salicilatos agem inibindo irreversivelmente a enzima ciclooxigenase COX-1 (prostaglandina H₂ endoperóxido sintase; EC 1.14.99.1) que sintetiza endoperóxidos precursores do lipídeo eicosanoide tromboxano A₂ (TXA₂), um vasoconstritor e potente mediador da agregação plaquetária, produzido nas plaquetas a partir do ácido araquidônico (Quadro 1, Figura 2). O AAS atua acetilando o resíduo Ser⁵³⁰ no sítio ativo da COX-1 e também modifica a atividade da isoenzima COX-2 para produzir lipoxinas anti-inflamatórias.

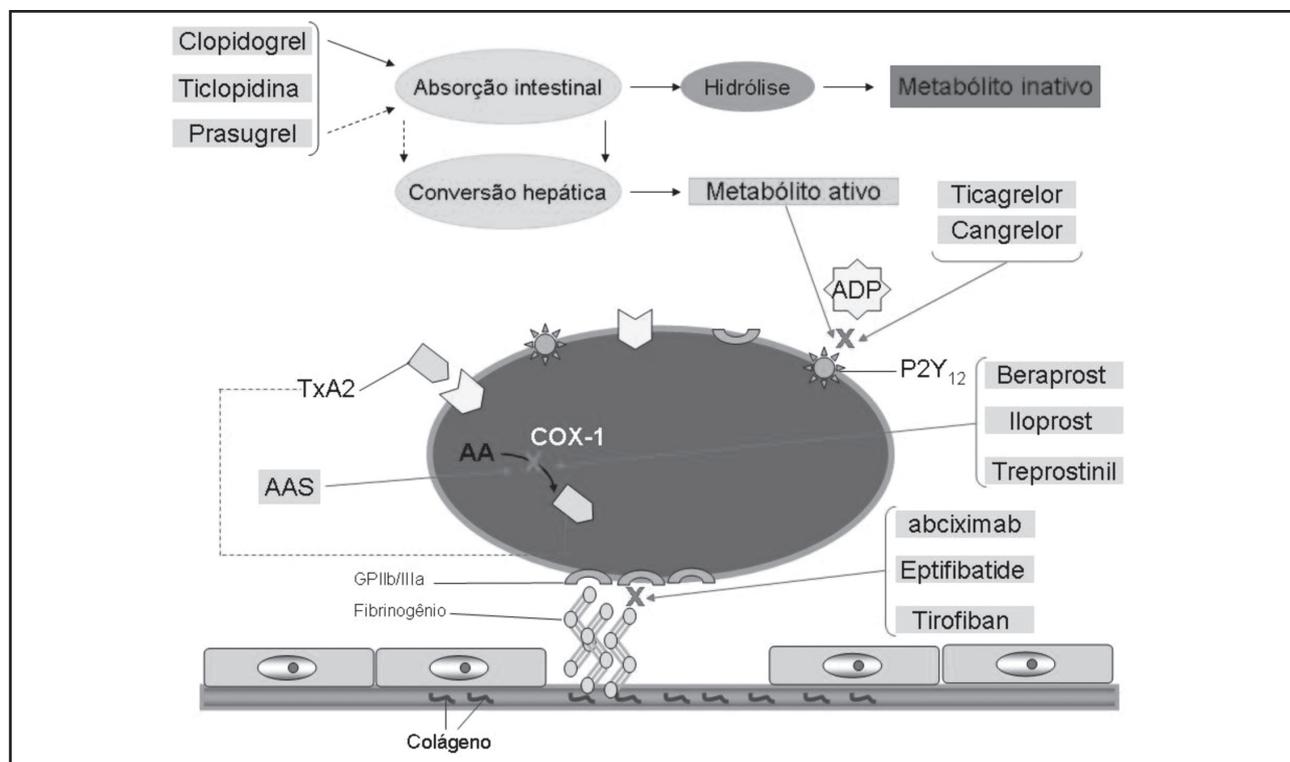


Figura 2
Mecanismos de ação dos fármacos antiplaquetários

Como resultado, o **AAS** apresenta efeitos anti-inflamatório, analgésico, antipirético e inibidor da agregação plaquetária.¹⁷

Os derivados tienopiridínicos como o clopidogrel, a ticlopidina e o prasugrel são pró-fármacos, convertidos a seus respectivos metabólitos ativos por diferentes vias metabólicas. A ticlopidina é metabolizada por pelo menos cinco vias principais, resultando em vários metabólitos. Destes, apenas um parece ser o responsável pelo efeito antiagregante plaquetário.^{18,19} O clopidogrel é metabolizado por duas vias: uma delas converte a maior parte da dose administrada a metabólitos inativos por desesterificação;²⁰ a outra via converte o clopidogrel ao seu metabólito ativo através de várias etapas CYP-dependentes.^{21,22} Dentre as diversas enzimas CYP identificadas, CYP1A2, CYP3A4/5 e CYP2C19 são consideradas as principais isoformas envolvidas na formação de metabólitos ativos.²¹ Por outro lado, o prasugrel primeiro sofre rápida desesterificação a um intermediário tiolactona, que é então convertido a um metabólito ativo em uma única etapa CYP dependente.²³ Os metabólitos ativos dos derivados tienopiridínicos bloqueiam seletivamente o receptor do difosfato de adenosina (ADP), P2Y₁₂, por uma ligação covalente que o inibe de maneira permanente e irreversível.²⁴ O bloqueio ocorre precocemente, inibindo a formação do trombo plaquetário por inibição da exposição do receptor

GPIIb/IIIa e, assim, sua ligação ao fibrinogênio (Figura 2).

Abciximab, eptifibatide e tirofiban interferem com a ligação de fibrinogênio ao seu receptor, o complexo de glicoproteínas GPIIb/IIIa, a integrina α IIb β 3 exposta na superfície das plaquetas (Figura 1). Essa inibição é reversível e cria um estado de trombostenia transitória em pacientes com iminente trombose arterial.²⁵ Esta classe de medicamentos é administrada por via intravenosa. Combinações desses inibidores com heparina (antitrombina) e aspirina são indicadas no tratamento de pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio com e sem elevação do ST, incluindo pacientes sujeitos a angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP), para diminuir a probabilidade de eventos adversos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização miocárdica, acidente vascular encefálico e mortalidade de causas gerais, isquemia refratária, reinfarto e morte).

Fatores farmacogenéticos associados à resistência plaquetária

Estudos clínicos têm demonstrado que alguns pacientes experimentam fenômenos isquêmicos apesar do tratamento com AAS.^{17,26,27} Porém, não é clara a proporção desses pacientes que responde normalmente ao AAS, ou se eles apresentam baixas respostas mensuradas através dos diferentes testes

que avaliam a inibição da agregação plaquetária e a síntese de TXA₂. A prevalência de resistência ao AAS oscila entre 5%-60%.^{15,28,29} Diferentes categorias de indivíduos não responsivos podem ser distinguidas em pacientes com isquemia. Estas incluem: 1) pobre biodisponibilidade do AAS; 2) pobre adesão ao tratamento; 3) resposta plaquetária alterada *in vitro*; 4) hiper-reatividade tromboxano-dependente ao colágeno.¹⁸ A resposta plaquetária *in vitro* ao AAS parece ser independente tanto dos níveis das proteínas COX-1 e COX-2 quanto da ocorrência de polimorfismos não sinônimos nos genes COX.³⁰

Os mecanismos da variação interindividual da resposta ao clopidogrel são vários e incluem fatores clínicos e ligados à biodisponibilidade da forma ativa do fármaco, variações individuais e fatores genéticos.³¹ Entre os fatores clínicos estão: doses inadequadas, alterações na absorção, alto índice de massa corpórea e presença de SCA, diabetes insulinoresistente, tabagismo, interação com outros medicamentos. Entre as variações individuais estão: interações medicamentosas na absorção intestinal, variações na atividade das isoenzimas do citocromo P-450 e polimorfismos nos genes CYP^{32,34} e P2Y₁₂.³⁵

Vários estudos têm gerado resultados conflitantes quanto às associações do polimorfismo genético que gera o alo-antígeno PLA₂ (HPA-1b), localizado no componente GPIIIa do receptor GPIIb/IIIa, com a função plaquetária e o risco de trombose e infarto do miocárdio (Quadro 3).^{36,39} A presença desse polimorfismo não parece estar relacionada a eventos adversos cardiovasculares em pacientes submetidos à ICP e tratados com aspirina, clopidogrel e bloqueadores do receptor GPIIb/IIIa.⁴⁰⁻⁴⁸

Associação entre polimorfismos de redução de função nos genes citocromo P-450 (CYP) e a reduzida resposta ao clopidogrel

Dentre os pacientes tratados com clopidogrel, os portadores de diversos polimorfismos alélicos

de função reduzida das isoenzimas citocromo P-450 possuem níveis significativamente baixos do metabólito ativo, diminuída função plaquetária *ex vivo* e alta taxas de eventos adversos cardiovasculares.^{49,50} Os variantes genéticos CYP comuns e a sua possível associação com diminuição da função plaquetária e risco de eventos adversos cardiovasculares são listados no Quadro 4.

Considerável variação interindividual ao tratamento com clopidogrel tem sido também atribuída à condição homozigótica H2/H2 do gene P2Y₁₂, associada à hiper-reatividade plaquetária.³⁵⁻⁵¹ A possibilidade de que exista uma associação genética entre os polimorfismos dos genes P2Y₁₂ e CYP2C19 ainda não foi explorada.⁵²

Quadro 4 Variantes funcionais nos genes das isoenzimas citocromo P-450 (CYP) e associação com função plaquetária reduzida após tratamento com clopidogrel ou prasugrel

Variante genético	Clopidogrel	Prasugrel
CYP2C19	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹
CYP2C9	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹
CYP2B6	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹
CYP3A5	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹
CYP1A2	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹

^(*) Em indivíduos saudáveis, os portadores de um variante alélico de função reduzida (correspondendo a 30% da população estudada) possuíam redução de 32,4% de metabólito ativo em plasma, comparada com não portadores. Os portadores também tiveram redução absoluta na agregação plaquetária máxima comparados aos não portadores. Em pacientes portadores, a taxa de eventos adversos cardiovasculares foi maior do que em não portadores.

^(†) Dentre os indivíduos saudáveis (grupo-controle) portadores ou não portadores, não foi observada atenuação significativa das respostas farmacocinética ou farmacodinâmica ao prasugrel. Consistente com essa observação, em pacientes com SCA tratados com prasugrel não foram observadas associações significativas com risco de morte cardiovascular, infarto agudo de miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE).

Quadro 3 Variantes funcionais no gene GPIIIa do receptor GPIIb/IIIa e sua associação com a função plaquetária reduzida

Variante genética	Associação funcional	Associação patogênica	Efeito do tratamento
PLA ₂	Resultados conflitantes: hipoagregação plaquetária ³⁷ ; aumento da trombogenicidade plaquetária ^{38,39}	Infarto agudo do miocárdio: resultados conflitantes ^{36,38,40-44}	Não influencia; ^{36,45} influencia AAS mas não clopidogrel ⁴⁶ ; influencia abciximab ⁴⁷
PLA ₁	Menor sensibilidade à inibição	Não associação	Influencia resistência <i>in vitro</i> ⁴⁸

^(†) Aspirina, clopidogrel e bloqueadores do receptor GPIIb/IIIa
AAS= ácido acetilsalicílico

A associação de AAS com um fármaco tienopiridínico é uma terapêutica bem estabelecida, sendo hoje considerada padrão-ouro para a prevenção das complicações trombóticas nos pacientes com SCA, nas suas diversas formas de apresentação e nos pacientes submetidos à ICP. A associação de AAS com a ticlopidina, um tienopiridínico de primeira geração, revelou-se eficaz na inibição da agregação plaquetária e este fato, associado à melhora dos dispositivos e das técnicas de implante, permitiu que os *stents* se tornassem o método preferencial de revascularização percutânea.^{53,54}

Os efeitos colaterais da ticlopidina, no que diz respeito às associações com alterações hematológicas e digestivas, levaram ao desenvolvimento do clopidogrel, um tienopiridínico de segunda geração, que se demonstrou mais eficaz do que o AAS isolado e com menos efeitos colaterais na prevenção dos fenômenos isquêmicos observados nos pacientes com SCA, acidentes vasculares encefálicos (AVE) ou doença periférica.⁵⁵ As grandes séries de pacientes estudados demonstraram a importância da associação do clopidogrel com o AAS para a prevenção da isquemia recorrente nos pacientes com SCA e nos pacientes submetidos à ICP. Atenta-se ao fato que a terapia combinada AAS/clopidogrel não afeta a agregação plaquetária induzida por trombina.²⁵

Monitoramento da agregação plaquetária: diferenças entre os métodos e sua importância na avaliação do status do paciente

Atualmente não há consenso quanto ao método laboratorial aceito para avaliação *ex vivo* da função plaquetária ou para a determinação do grau de ativação plaquetária após o tratamento com os medicamentos antiplaquetários.²⁷ Todavia, os dados relativos ao impacto clínico da resistência ou da não resposta laboratorial são conflitantes. Por essas razões, não é possível ainda definir parâmetros de tratamento de pacientes que exibem altos níveis de ativação ou baixos níveis de inibição plaquetária após o tratamento.

Um grande problema com o qual se defronta é a falta de um método simples, seguro, de baixo custo e de fácil reprodutibilidade que permita a avaliação da atividade plaquetária e que possa ser utilizado na prática diária, da mesma forma com que se utilizam os testes para controle das doses administradas de anticoagulantes. Na prática clínica, os medicamentos antiplaquetários são utilizados sem que seja feita uma avaliação dos seus efeitos. Por exemplo, a prevalência de resistência ao tratamento com AAS depende do método de ensaio; a resposta varia com o tempo,

indicando que resultados baseados em uma única medição são inadequados para o diagnóstico de resistência e, assim, inadequados para a determinação de parâmetros de terapia em estudos clínicos.²⁶

A função plaquetária pode ser avaliada por diferentes métodos (Quadro 5). Os ensaios medem a agregação plaquetária *ex vivo* em resposta a diferentes agonistas, como o ácido araquidônico, ADP, colágeno, trombina e epinefrina.⁵⁶

Atualmente, não existe uma única abordagem metodológica de avaliação da agregação plaquetária completamente estabelecida para o monitoramento da resistência ao clopidogrel e ao AAS. A agregometria por transmissão de luz, empregando o método turbidimétrico, representa o método mais bem estudado e permite diversas variações no protocolo experimental, tais como o uso de diferentes agonistas em diferentes concentrações. Contudo, é um método que possui limitações quanto à rapidez da realização do teste e requer análise adequada dos resultados obtidos.^{57,58} Diversas outras novas metodologias vêm surgindo, com o intuito de tornar a medida da agregação plaquetária mais simplificada e adequada à beira do leito do paciente. Dentre os novos testes, destacamos o Verify Now que vem apresentando boa correlação com os resultados obtidos com o método turbidimétrico.⁵⁹ Como principais limitações das novas técnicas, destacam-se a inflexibilidade do protocolo experimental e o custo da manutenção dos equipamentos e da realização dos testes.

Novos antiplaquetários

As limitações associadas à dupla inibição da agregação plaquetária com AAS e clopidogrel têm inspirado a pesquisa de novos medicamentos antiplaquetários promissores que poderão ser integrados na prática clínica, como é o caso do prasugrel, uma tienopiridina de terceira geração que inibe mais eficientemente a função plaquetária mediada por ADP.^{60,61} Recentemente, a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) aprovou o uso oral de prasugrel em pacientes com SCA que apresentam ou não supradesnívelamento de ST, submetidos à ICP.⁶² Comparado com o clopidogrel, prasugrel é mais efetivo em reduzir infartos recorrentes do miocárdio em pacientes com SCA submetidos à ICP.^{63,64}

Estudos multicêntricos de grandes séries de pacientes nos EUA demonstraram recentemente que o prasugrel é mais eficaz do que a ticlopidina e o clopidogrel, sobretudo por apresentar superior biodisponibilidade de metabólito ativo; no entanto, o seu uso está

Quadro 5
Principais métodos empregados na avaliação da agregação plaquetária

Equipamento	Fundamento	Vantagens	Desvantagens
Turbidimetria (lumiagregômetro, LTA)	Medida da transmissão luminosa através de PRP* estimulado por diferentes agonistas (AA, colágeno, ADP, epinefrina).	Considerado o método padrão-ouro; Amplamente estudado; Permite ajuste do equipamento e alteração do protocolo experimental; Reprodutível; Alguns modelos permitem análise à beira do leito.	Necessita processamento imediato da amostra; Respostas variam em função do tempo de coleta, anticoagulante empregado, concentração do agonista; Requer adequada interpretação dos resultados.
<i>Verify Now</i>	Medida da agregação plaquetária em sangue total frente a diferentes agonistas, através da aglutinação com fibrinogênio.	Permite a análise à beira do leito; Fácil e rápida utilização; Medida realizada em sangue total.	Não permite ajuste do equipamento e alteração do protocolo de análise.
Tromboelastometria	Medida da contribuição plaquetária para a elasticidade do coágulo.	Permite a análise à beira do leito; Medida realizada em sangue total.	Estudos limitados
PFA-100	Medida <i>in vitro</i> da parada de fluxo sanguíneo pelo tampão plaquetário.	Permite a análise à beira do leito; Fácil e rápida utilização; Medida realizada em sangue total.	Depende do fator de von Willebrand, hematócritos e contagem plaquetária. Limitada a análise de resistência ao AAS.
Fosforilação da VASP	Medida de sinalização intracelular.	Mede seletivamente a atividade relacionada ao receptor P ₂ Y ₁₂ .	Custo elevado; Necessita citômetro de fluxo.
Medida de metabólitos estáveis de TXA ₂	Medida da produção de TXA ₂ através do plasma ou da urina.	Diretamente relacionado à atividade da COX-1	Medida indireta; Não avalia especificamente a TXA ₂ produzida pelas plaquetas.

*)Alguns equipamentos destinados à análise por luminescência permitem o estudo em sangue total, onde se mede o aumento da impedância elétrica causada pela coagregação plaquetária estimulada por um agonista.

PRP=plasma rico em plaquetas, obtido por centrifugação; PFA=platelet function analyzer; VASP=fosfoproteína estimulada por vasodilatação; AA=ácido aracdônico; ADP=adenosina difosfato; AAS=ácido acetilsalicílico

associado a maiores índices de sangramento,⁶³⁻⁶⁵ daí a recomendação da sua comercialização em embalagem com tarja preta, alertando para este importante efeito colateral. Também ainda carecem por serem mais bem identificados os subgrupos de pacientes com maior risco de complicações hemorrágicas.⁶²

O efeito de polimorfismos alélicos de função reduzida das isoenzimas citocromo P-450 na clínica dos pacientes tratados com prasugrel vem sendo objeto de estudos de associação entre as variantes funcionais nos genes CYP, as concentrações plasmáticas do metabólito ativo, a inibição da função plaquetária em resposta ao medicamento e os desfechos clínicos.⁴⁹ Ao contrário do observado no tratamento com

clopidogrel, as variantes funcionais comuns dos genes CYP (Quadro 4) não afetam os níveis do metabólito ativo, a inibição da agregação plaquetária ou as taxas de eventos adversos cardiovasculares em pacientes tratados com prasugrel.^{32,49} Isso pode explicar, em parte, as diferentes respostas farmacológicas e clínicas a estes dois derivados tienopiridínicos.

Uma recente análise farmacocinética populacional avaliou a influência de fatores intrínsecos e extrínsecos sobre a exposição sistemática ao metabólito ativo do prasugrel, e demonstrou que a exposição não foi significativamente afetada pelo índice de massa corporal, diabetes, fumo e disfunção renal.⁶⁶

Outros medicamentos antiplaquetários não tienopiridínicos também são objeto de estudos clínicos, destacando-se: ticagrelor (AZD6140), cangrelor (análogo do ticagrelor, porém de administração endovenosa) e vários antagonistas dos receptores da trombina.⁶ O ticagrelor é o primeiro fármaco de administração oral que atua antagonizando reversivelmente o receptor P_2Y_{12} e tem uma atividade antiplaquetária maior que o clopidogrel. Os estudos da fase II indicam que o ticagrelor tem um perfil de segurança similar ao clopidogrel. No entanto, a prevalência de dispneia e arritmias ventriculares foram maiores com o seu uso. A prevalência de infarto do miocárdio é menor durante o tratamento com ticagrelor do que com clopidogrel, mas não houve redução dos eventos isquêmicos. A eficácia do ticagrelor, comparado com o clopidogrel em pacientes com SCA é objeto de estudos multicêntricos.⁶

Como o ticagrelor, o cangrelor bloqueia reversivelmente o receptor de subtipo P2Y12 mudando a sua conformação de maneira dependente da concentração e o fármaco não precisa de ativação hepática, reduzindo o risco de interação medicamentosa.²⁴ O seu efeito é observado imediatamente após a administração por via endovenosa e ele pode bloquear até 100% dos receptores do ADP. O medicamento tem uma meia-vida plasmática curta e o seu *clearance* é independente da função renal ou hepática, havendo recuperação da atividade plaquetária dentro de 60 minutos. Tem efeitos clínicos similares aos inibidores GPIIb/IIIa, com menor potencial de sangramento. Espera-se que o cangrelor possa reduzir os eventos isquêmicos periprocedimentos percutâneos, mesmo em pacientes pré-tratados com outros antiagregantes plaquetários.⁶

Considerações clínicas

É importante que sejam identificados os subgrupos de pacientes com maior probabilidade de fenômenos tromboembólicos, como os pacientes diabéticos e insulinoresistentes, tabagistas, pacientes com elevado índice de massa corporal, com SCA, e seja feita a relação entre o aumento da atividade plaquetária, as doses inadequadas e a baixa adesão ao tratamento. Também se deve dar atenção especial aos subgrupos de pacientes que apresentam maior predisposição aos fenômenos hemorrágicos, como os pacientes idosos, de baixo peso, com antecedentes de hemorragia, pacientes

com indicação de tratamento cirúrgico, em que a dose deve ser ajustada.

Da mesma forma, deve-se dar importância aos problemas relacionados à farmacocinética, como absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco, que podem alterar a resposta terapêutica levando a complicações tromboembólicas. Crescem as evidências da relação de alguns polimorfismos genéticos relacionados a receptores e sistemas enzimáticos ligados à absorção e metabolização de alguns antiplaquetários. Nos pacientes submetidos à ICP, deve-se levar em consideração variáveis técnicas, relacionadas ao procedimento, assim como as extensões das lesões endoteliais persistentes após os procedimentos ou ocorridas durante os mesmos, os tipos de materiais utilizados nos *stents*, os tipos de polímeros utilizados na sua cobertura, assim como os fármacos carregados por esses *stents*. No entanto, mesmos nos ICP com resultados iniciais ótimos, observam-se fenômenos trombóticos em fases agudas e subagudas e na evolução tardia desses pacientes.

Apesar do amplo uso dos antiplaquetários no tratamento de pacientes com SCA e de pacientes submetidos à ICP é importante reconhecer:

1. As diversas causas dos fenômenos isquêmicos nos pacientes coronarianos agudos, além do fenômeno da variação de resposta ao medicamento;
2. As diversas situações clínicas em que o indivíduo apresenta maior possibilidade de trombose, como a SCA e diabetes insulino dependente;
3. As consequências de administração de doses inadequadas em pacientes com alto peso ou em situações especiais, tais como tratamento cirúrgico em pacientes com uso do medicamento, subgrupos de pacientes mais idosos e de baixo peso (ajuste de doses), paciente com antecedentes de hemorragia.
4. A necessidade de se investigar as causas de inconsistência na resposta ao medicamento entre os testes *ex vivo* e *in vivo*, com a possível avaliação genética de polimorfismos reconhecidos;
5. A necessidade de avaliação de problemas relacionados com absorção, com a metabolização e com a eliminação do medicamento;
6. A necessidade de avaliação de problemas relacionados com os materiais utilizados nos dispositivos intravasculares (*stents*), assim como problemas relacionados com as técnicas de implante, formas de liberação, má expansão do mesmo, hastes mal posicionadas, entre outras.

Conclusões e perspectivas

A redução da resposta ao antiagregante levando à manutenção de maiores percentagens de plaquetas ativadas e, conseqüentemente, maior número de eventos trombóticos nos pacientes com SCA e submetidos à ICP exerce um importante impacto na ocorrência/recorrência de eventos adversos cardiovasculares e em elevada taxa de mortalidade associada. No entanto, é importante que se observem outras variáveis que podem contribuir para o tromboembolismo. Urge o desenvolvimento de formas seguras de avaliação da eficácia dos antiagregantes. Assim, poder-se-ia ajustar melhor as doses para cada indivíduo ou selecionar o tipo de medicamento conforme a resposta individual e o grau de inativação das plaquetas determinado laboratorialmente, uma estratégia de manejo que diminui a taxa de trombose precoce em pacientes submetidos à ICP com *stent* sem aumentar o sangramento.⁶⁷ Emerge também o conceito do monitoramento da reatividade plaquetária durante o tratamento em pacientes submetidos à ICP.^{62,68}

Maior acessibilidade aos medicamentos pela população em geral, melhor qualidade do diagnóstico através da incorporação de novos métodos adicionais à angiografia, melhores critérios de indicações terapêuticas, o avanço nos tipos de materiais utilizados nos dispositivos endovasculares, tornando-os menos trombogênicos e a evolução dos fármacos utilizados nos *stents* farmacológicos, assim como melhores técnicas de implante poderiam ajudar a reduzir os eventos trombóticos. Também a universalização dos métodos de controle dos resultados dos procedimentos tais como ultrassom intracoronariano (USIC), tomografia de convergência óptica (OCT), angioscopia, entre outros, poderiam contribuir para a redução dos eventos.

A aplicação dos conceitos da farmacogenética e farmacogenômica podem dar uma grande contribuição para a melhora do resultado dos tratamentos, através do estudo dos mecanismos genéticos e polimorfismos relacionados com a resposta a estes fármacos, permitindo uma abordagem farmacológica mais personalizada. Da mesma forma, a utilização de uma metodologia padronizada aplicada ao monitoramento da resposta antiplaquetária seria de grande relevância para a prevenção de novos acidentes cardiovasculares.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

O presente estudo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

Referências

1. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res.* 2007;100(9):1261-275.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Jr DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1-e157.
3. King 3rd SB, Smith Jr SC, Hirshfeld Jr JW, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007. *Circulation.* 2008;117(2):261-95.
4. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2008;117(2):296-329.
5. Hoekstra J, Cohen M. Management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction: a critical review of the 2007 ACC /AHA guidelines. *Int J Clin Pract.* 2009;63(4):642-55.
6. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol.* 2009;103(3 suppl):40A-51A.
7. Holmes MB, Sobel BE, Schneider DJ. Variable responses to inhibition of fibrinogen binding induced by tirofiban and eptifibatide in blood from healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1999;84(2):203-207.
8. Barsky AA, Arora RR. Clopidogrel resistance: myth or reality? *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006;11(1):47-53.
9. Jambor C, Weber CF, Gerhardt K, Dietrich W, Spannagl M, Heindl B, et al. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg.* 2009;109(1):25-31.
10. Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(4):273-82.

11. Foussas SG, Zairis MN, Tsirimpis VG, Makrygiannis SS, Patsourakos NG, Adamopoulou EN, et al. The impact of aspirin resistance on the long-term cardiovascular mortality in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2009;32(3):142-47.
12. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004;147(2):293-300.
13. Bach J, Kammerer I, Isgro F, Haubelt H, Vogt A, Saggau W, et al. The impact of intravenous aspirin administration on platelet aspirin resistance after on-pump coronary artery bypass surgery. *Platelets.* 2009;20(3):150-57.
14. Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;114-20.
15. Geisler T, Kapp M, Gohring-Frischholz K, Daub K, Dosch C, Bigalke B, et al. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart.* 2008;94(6):743-47.
16. Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(8):989-1004.
17. Schror K, Weber AA, Hohlfeld T. Aspirin "resistance". *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(2):171-76.
18. Picard-Fraire C. Ticlopidine hydrochloride: relationship between dose, kinetics, plasma concentration and effect on platelet function. *Thromb Res.* 1983;12:4119-128.
19. Yoneda K, Iwamura R, Kishi H, Mizukami Y, Mogami K, Kobayashi S. Identification of the active metabolite of ticlopidine from rat in vitro metabolites. *Br J Pharmacol.* 2004;142(3):551-57.
20. Herbert JM, Frehel D, Vallee E, Kieffer G, Gouy D, Berger Y, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev.* 1993;11:180-98.
21. Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciarri J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(suppl):225-28.
22. Kurihara A, Hagihara K, Kazui M, Ishizuka T, Farid NA, Ikeda T. In vivo metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in active metabolite formation. [Abstract]. *Drug Metab Rev.* 2005;37(Suppl 2):99.
23. Williams ET, Jones KO, Ponsler GD, Lowery SM, Perkins EJ, Wrighton SA, et al. The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine prodrug, by the human carboxylesterases 1 and 2. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(7):1227-232.
24. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1964-977.
25. Seligsohn U. Glanzmann thrombasthenia: a model disease which paved the way to powerful therapeutic agents. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):216-17.
26. Muir AR, McMullin MF, Patterson C, McKeown PP. Assessment of aspirin resistance varies on a temporal basis in patients with ischaemic heart disease. *Heart.* 2009;95(15):1225-229.
27. Papatheanasiou A, Goudevenos J, Tselepis AD. Aspirin resistance in cardiovascular disease: pathogenesis, diagnosis and clinical impact. *Curr Pharm Des.* 2009;15(10):1085-1094.
28. Sztrihá LK, Sas K, Vecsei L. Aspirin resistance in stroke: 2004. *J Neurol Sci.* 2005;15(229-230):163-69 .
29. Heistein LC, Scott WA, Zellers TM, Fixler DE, Ramaciotti C, Journeycake JM, et al. Aspirin resistance in children with heart disease at risk for thromboembolism: prevalence and possible mechanisms. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(2):285-91.
30. Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimodaira A, Uchida T, Ishihara H, et al. Platelet responsiveness to in vitro aspirin is independent of COX-1 and COX-2 protein levels and polymorphisms. *Thromb Res.* 2008;121(4):509-17.
31. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107(23):2908-913.
32. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.
33. Miao J, Liu R, Li Z. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2250-251.
34. Taubert D, Bouman HJ, van Werkum JW. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2249-250; author reply 51.
35. Staritz P, Kurz K, Stoll M, Giannitsis E, Katus HA, Ivandic BT. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y(12)-ADP receptor gene. *Int J Cardiol.* 2009;133(3):341-45.
36. Syros G, Mehran R, Weisz G, Kittas C, Moses JW, Leon M, et al. Role of PLA2 polymorphism on clinical events after percutaneous coronary intervention. *Acute Card Care.* 2009;11(2):88-91.
37. Lasne D, Krenn M, Pingault V, Arnaud E, Fiessinger JN, Aiach M, et al. Interdonor variability of platelet response to thrombin receptor activation: influence of P1A2 polymorphism. *Br J Haematol.* 1997;99(4):801-807.
38. Zotz RB, Winkelmann BR, Nauck M, Giers G, Maruhn-Debowski B, Marz W, et al. Polymorphism of platelet membrane glycoprotein IIIa: human platelet antigen 1b (HPA-1b/P1A2) is an inherited risk factor for premature myocardial infarction in coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 1998;79(4):731-35.
39. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I, et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa P1A2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):1142-147.

Artigo de Revisão

40. Herrmann SM, Poirier O, Marques-Vidal P, Evans A, Arveiler D, Luc G, et al. The Leu33/Pro polymorphism (PLA1/PLA2) of the glycoprotein IIIa (GPIIIa) receptor is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. *Thromb Haemost.* 1997;77(6):1179-181.
41. Durante-Mangoni E, Davies GJ, Ahmed N, Ruggiero G, Tuddenham EG. Coronary thrombosis and the platelet glycoprotein IIIA gene PLA2 polymorphism. *Thromb Haemost.* 1998;80(2):218-19.
42. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA1/PLA2 and coronary risk: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):626-33.
43. Lagercrantz J, Bergman M, Lundman P, Tornvall P, Hjerdahl P, Hamsten A, et al. No evidence that the PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is implicated in angiographically characterized coronary atherosclerosis and premature myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(8):749-53.
44. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PLA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med.* 2004;255(6):637-44.
45. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J.* 2005;149(4):675-80.
46. Cooke GE, Liu-Stratton Y, Ferketich AK, Moeschberger ML, Frid DJ, Magorien RD, et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):541-46.
47. Wheeler GL, Braden GA, Bray PF, Marciniak SJ, Mascelli MA, Sane DC. Reduced inhibition by abciximab in platelets with the PLA2 polymorphism. *Am Heart J.* 2002;143(1):76-82.
48. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PLA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalph) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):1115-119.
49. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation.* 2009;119(19):2553-560.
50. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(2):236-42.
51. Sirotkina OV, Zabolina AM, Berkovich OA, Bazhenova EA, Vavilova TV, Shvartsman AL. Genetic variants of platelet ADP receptor P2Y12 associated with changed platelet functional activity and development of cardiovascular diseases. *Genetika.* 2009;45(2):247-53.
52. Ford NF. Clopidogrel resistance: pharmacokinetic or pharmacogenetic? *J Clin Pharmacol.* 2009;49(5):506-12.
53. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95.
54. Wong P, Lau KW, Lim YL, Oesterle SN. Stent placement for non-stress/benestent lesions: a critical review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;51(2):223-33.
55. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation.* 1999;99(18):2364-366.
56. Panicia R, Antonucci E, Gori AM, Marcucci R, Giglioli C, Antonucci D, et al. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1839-847.
57. Jennings LK. Variability in platelet response to the antiplatelet agents aspirin and clopidogrel: mechanisms, measurement, and clinical relevance. *Crit Pathw Cardiol.* 2009;8(1):20-28.
58. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol.* 2009;104(2):227-33.
59. Dyszkiewicz-Korpanty AM, Kim A, Burner JD, Frenkel EP, Sarode R. Comparison of a rapid platelet function assay-verify now aspirin--with whole blood impedance aggregometry for the detection of aspirin resistance. *Thromb Res.* 2007;120(4):485-88.
60. Michelson AD, Frelinger 3rd AL, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2009;30(14):1753-763.
61. Thomas D, Giugliano RP. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: integration of prasugrel into clinical practice. *Crit Pathw Cardiol.* 2009;8(1):12-19.
62. Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med.* 2009;361(10):940-42.
63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015.
64. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2009;119(21):2758-764.

65. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
66. Wrishko RE, Ernest 2nd CS, Small DS, Li YG, Weerakkody GJ, Riesmeyer JR, et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(8):984-98.
67. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, Com O, Arques S, Burignat-Bonello C, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009;103(1):5-10.
68. Bonello L, De Labriolle A, Scheinowitz M, Lemesle G, Roy P, Steinberg DH, et al. Emergence of the concept of platelet reactivity monitoring of response to thienopyridines. *Heart*. 2009;95(15):1214-219.

Arritmia Cardíaca Fetal como Manifestação Inicial de Rabdomioma na Esclerose Tuberosa

Relato
de Caso

Fetal Cardiac Arrhythmia as an Initial Indication of Rhabdomyoma in Tuberous Sclerosis

Bruno Maia de Resende,¹ Bernardo Lisboa Tambasco,¹ Armando de Toledo Cabral,¹ Nilson Maia²

Resumo

Relata-se caso de esclerose tuberosa (ET) diagnosticada a partir de arritmia cardíaca fetal e múltiplos rabdomiomas cardíacos. A ET é doença autossômica dominante, multissistêmica, com incidência de 1:10000 nascimentos, caracterizada por múltiplos hamartomas em órgãos de origem mesodérmica e ectodérmica. O rabdomioma é o tumor primário do coração mais frequente na infância, associando-se à ET em 50% dos casos. Outras manifestações incluem epilepsia, retardo mental e alterações compressivas nos órgãos acometidos. A ET tem graves manifestações físicas e psicológicas, exigindo acompanhamento multidisciplinar. Objetiva-se propiciar o entendimento e o reconhecimento da doença, integrando os profissionais envolvidos no seu manejo.

Palavras-chave: Esclerose tuberosa, Arritmia cardíaca, Rabdomioma, Nódulo subependimário

Abstract

This report presents a case of tuberous sclerosis (TS) diagnosed through fetal cardiac arrhythmia and multiple cardiac rhabdomyomas. A dominant autosomal multisystemic disease, TS has an incidence of 1:10000 births, characterized by multiple hamartomas in organs of mesodermal and ectodermal origin. Rhabdomyoma is the most frequent primary heart tumor in childhood, and is associated with TS in 50% of cases. Other manifestations include epilepsy, mental retardation, and compressive disorders in the affected organs. TS has serious physical and psychological manifestations, requiring multidisciplinary monitoring. The purpose is to foster a better understanding and recognition of this disease, integrating the practitioners involved in its management.

Keywords: Tuberous sclerosis, Cardiac arrhythmias, Rhabdomyoma, Subependimal node

Introdução

A esclerose tuberosa (ET) é uma síndrome neurocutânea rara, multissistêmica, caracterizada por múltiplos hamartomas em órgãos de origem endodérmica e ectodérmica. Pode afetar quase todos os tecidos, porém há predominância para sistema nervoso central (SNC), olhos, pele, rins e coração.^{1,2} O rabdomioma cardíaco é um dos critérios diagnósticos maiores da doença e muitas vezes é a primeira manifestação a ser encontrada, suscitando o diagnóstico.³ A tríade clássica de ET é epilepsia, retardo mental e angiofibromas, a qual nem sempre está presente.^{1,2} Os sinais clínicos

mais importantes da doença advêm de sintomas compressivos dos tumores e o início das manifestações ocorre antes dos cinco anos, podendo estar presentes ao nascimento.^{1,4,5}

A incidência estimada de ET é de 1:10000. O modo de transmissão é autossômico dominante, com penetrância de 95% e expressividade bastante variável, de modo que um genitor normal pode ter filho gravemente afetado. A ET está relacionada com mutações nos genes 9q34 e 16p13, responsáveis pela síntese das proteínas hamartina e tuberina, respectivamente, os quais parecem atuar como genes supressores de tumor.^{1,2,4,6}

¹ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brasil

² *i.cor* diagnósticos - Serviço de Ecocardiografia do Hospital Vera Cruz - Belo Horizonte (MG), Brasil

Correspondência: brunofcmmg@gmail.com

Bruno Maia de Resende | Rua José Machado, 56 ap. 303 - Nova Suíça - Belo Horizonte (MG), Brasil | CEP: 30460-250

Recebido em: 26/03/2010 | Aceito em: 30/04/2010

Relato do caso

Lactente de 8 meses, do sexo feminino, nascida de parto cesáreo devido à arritmia cardíaca fetal detectada ao final de gestação, sem intercorrências até então. Nascida em boas condições (APGAR₁ 8 e APGAR₅ 9), recebeu alta ao mesmo tempo que a mãe. O ECG, realizado no terceiro dia de vida, revelou extrasístoles ventriculares isoladas. O Dopplerecardiograma do período perinatal evidenciou múltiplas massas em ventrículo esquerdo sem causar obstruções, compatíveis com rabdomiomas e forame oval patente (Figura 1). Aos seis meses, evoluiu com espasmos em flexão sem alterações eletroencefalográficas. A tomografia de crânio mostrou lesão calcificada subependimária suspeita. O estudo cranioencefálico realizado por ressonância magnética evidenciou pequenos hamartomas subependimários, inúmeros túberes córtico-subcorticais e lesão expansiva hipercaptante junto ao forame de Monro direito, compatível com astrocitoma de células gigantes (Figura 1). O exame físico detalhado revelou máculas hipocrômicas irregulares em coxa direita. A paciente iniciou uso de vigabatrina 500mg BID e foi indicado

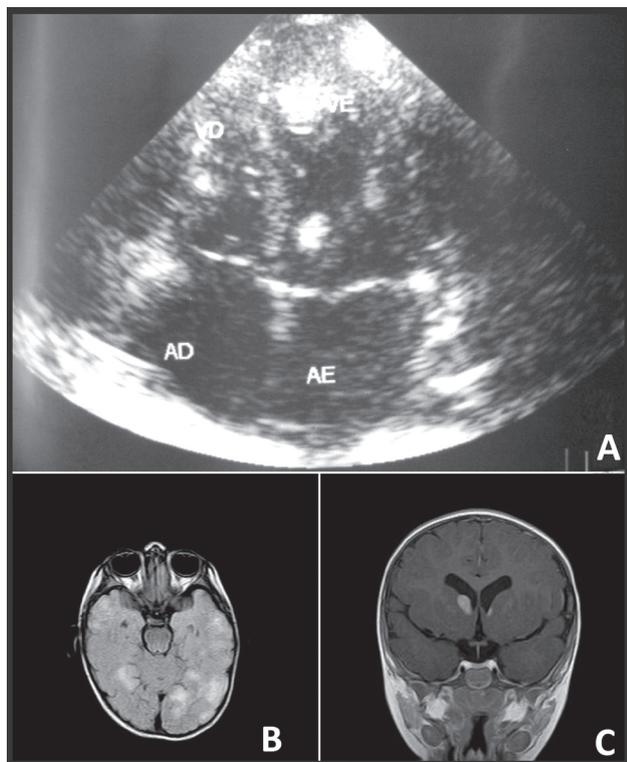


Figura 1
Em A: Ecocardiograma. Rabdomiomas no ventrículo esquerdo;
Em B: Inúmeros túberes córtico-subcorticais com hipersinal em *flair* à ressonância;
Em C: Lesão expansiva nodular próxima ao forame de Monro direito sugestiva de astrocitoma de células gigantes.

acompanhamento com ecocardiograma semestral e consultas ambulatoriais com equipe de neuropediatra; no entanto, a paciente se evadiu do Serviço ao completar um ano de idade.

Discussão

Os critérios diagnósticos da ET são divididos em maiores e menores, de acordo com suas especificidades diagnósticas (Quadro 1). São necessários para o diagnóstico definitivo dois critérios maiores ou um maior e dois menores. O diagnóstico é provável quando há um critério maior e um menor, e possível quando há apenas um critério maior ou mais que dois critérios menores.^{3,4}

Quadro 1
Critérios diagnósticos da esclerose tuberosa

Maiores
Angiofibromas faciais
Fibromas não traumáticos ungueais/periungueais
Máculas hipomelanocíticas
Placas cutâneas
Hamartomas nodulares múltiplos da retina
Tuberosidades corticais
Nódulo subependimal
Astrocitoma de células gigantes subependimal
Rabdomioma cardíaco, único ou múltiplo
Linfangiomatose pulmonar
Angiomiolipoma renal
Menores
Manchas no esmalte dentário, múltiplas
Pólipos hamartomatosos retais
Cistos ósseos
Linhas de migração radiais na substância branca
Fibromas gengivais
Hamartoma não renal (fígado, baço e outros)
Manchas acrômicas na retina
Lesões na pele tipo confete
Cistos renais múltiplos

Os rabdomiomas cardíacos estão presentes em 43%-72% dos pacientes com ET, sendo os tumores primários do coração mais frequentes na infância. Em 50% dos casos, os rabdomiomas cardíacos associam-se à ET. São geralmente múltiplos, intracavitários (50%), localizados preferencialmente no ventrículo esquerdo. Costumam apresentar regressão espontânea e não requerem intervenção cirúrgica, a não ser que haja obstrução em vias de saídas dos ventrículos ou arritmias importantes, as quais podem levar à ICC e morte súbita.^{4,6-10}

Relato de Caso

As manifestações tumorais no SNC incluem nódulos tuberosos, subependimários e astrocitomas, que se relacionam com a gravidade da doença. As manifestações clínicas são crises epiléticas, retardo mental e atraso no desenvolvimento. A tríade espasmos em flexão, deficiência mental e hipsarritmia ao eletroencefalograma é conhecida como síndrome de West, cujo tratamento se baseia no uso de corticosteroides e vigabatrina. Também são encontrados esquizofrenia, comportamento autista e hiperatividade.^{4,5}

As manifestações da pele mais específicas de ET são angiofibromas faciais, fibromas ungueais ou periungueais (tumor de Köener), máculas hipomelanocíticas e placas cutâneas em região lombar (*chagreen*). As alterações de pele são encontradas em 96% dos pacientes e são assintomáticas. A indicação de tratamento dessas lesões restringe-se à abordagem do aspecto estético.^{1,2}

São ainda descritos facomas retinianos (30%-50% dos casos); angiomiolipomas renais, cistos renais, que podem causar hipertensão arterial e insuficiência renal; hiperostose na coluna vertebral e ossos da bacia que predispõe a fraturas patológicas, além de focos de calcificação na calota craniana; pólipos, angiomas e fibrolipomas intestinais; cistos pleuropulmonares, fibrose intersticial e linfangiomatose pulmonar. As depressões puntiformes na dentina são achados precoces que ajudam na detecção de formas frustras da doença.^{1,2}

Cerca de 30% a 40% dos pacientes morrem antes dos cinco anos e 75% antes dos 25 anos, geralmente em consequência de: epilepsia, insuficiências cardíaca, renal e respiratória e transformação maligna dos tumores. A terapia anticonvulsivante e a possibilidade de ressecção das lesões expansivas prolongam a sobrevivência desses pacientes, permitindo a observação de lesões tardias, como o acometimento pulmonar.^{1,2,4,5}

Conclusão

A ET é doença grave, com amplo espectro de acometimento e alta taxa de morbimortalidade. Apesar de rara, o conhecimento de suas manifestações principais é importante, devido à íntima relação entre diagnóstico precoce e prognóstico. Ressaltam-se o rabdomioma cardíaco, fortemente relacionado à doença e o acometimento do SNC, impactante para a qualidade de vida do doente. O acompanhamento deve ser feito com equipe multidisciplinar, visando ao aumento da sobrevivência e uma adequada integração do indivíduo à sociedade.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

O presente estudo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

Referências

1. Castro R. Síndromes neurocutâneas. In: Fonseca LF, Pianetti G, Xavier CX. *Compêndio de neurologia infantil*. Rio de Janeiro: Medsi; 2002:664-66.
2. Azulay DR, Bonalumi AF. Genodermatoses neurocutâneas. In: Azulay RD, Azulay DR (eds). *Dermatologia*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006:605-608.
3. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 1998; 13:624-628.
4. Mühler MR, Rake A, Schwabe M, Schmidt S, Kevelitz D, Chaoui R, et al. Value of fetal cerebral MRI in sonographically proven cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Radiol*. 2007;37:467-74.
5. Marques-Dias MJ. Síndrome de West. In: Diament A, Cypel S (eds). *Neurologia infantil*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 1996:972-76.
6. Kagan KO, Schmidt M, Kuhn U, Kimmig R. Ventricular outflow obstruction, valve aplasia, bradyarrhythmia, pulmonary hypoplasia and non-immune fetal hydrops because of a large rhabdomyoma in a case of unknown tuberous sclerosis: a prenatal diagnosed cardiac rhabdomyoma with multiple symptoms. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;111:1478-480.
7. Alkalay AL, Ferry DA, Lin B, Fink BW, Pomerance JJ. Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Clin Pediatr*. 1987;26(10):532-35.
8. Batmaz G, Besikçi R, Arslan G, Kafadar I, Ahunbay G. Spontaneous regression of huge cardiac rhabdomyoma in an infant. *Images Paediatr Cardiol*. 2000;5:4-10.
9. Karnak I, Alehan D, Ekinci S, Büyükpamukçu N. Cardiac rhabdomyoma as an unusual mediastinal mass in a newborn. *Pediatr Surg Int*. 2007;23:811-14.
10. López JAC, Jiménez YG, Gutiérrez LY, Arteaga SJ, Sánchez AM, Cardeña JO, et al. Rabdomioma cardíaco tratado quirúrgicamente con éxito y revisión da la literatura. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75(suppl 3):113-17.

Imagem
Cardiovascular

Alterações Eletrocardiográficas com o Uso de Doxorubicina

Electrocardiographic Abnormality after Doxorubicin Use

Antônio Celso Siqueira dos Santos,^{1,2} Evandro Tinoco Mesquita,¹ Maria Eduarda Ferro Costa Menezes,² Maurício Pimentel Costa,² Mírian Cruz de Souza Santos³

Resumo

O eletrocardiograma (ECG) tem se mostrado útil na avaliação de pacientes no uso de quimioterápicos cardiotoxicos e, ainda que não seja um marcador precoce, é de fácil realização, de baixo custo e não invasivo. Para melhor acurácia é importante um ECG basal e se possível após cada ciclo de quimioterapia. Alterações evolutivas no padrão eletrocardiográfico sinalizam para a realização de exames cardiológicos mais específicos.

Palavras-chave: Disfunção miocárdica, Doxorubicina, Eletrocardiografia

Abstract

The electrocardiogram (ECG) has proven useful in assessing patients using cardiotoxic chemotherapy. Although it is not an early marker, it is easy to perform, inexpensive and noninvasive. For best accuracy is important having a baseline ECG and if possible, one after each cycle of chemotherapy. If evolutionary changes in the electrocardiographic pattern are seen, more specific cardiac exams should be provided.

Keywords: Myocardial dysfunction, Doxorubicin, Electrocardiography

Dados Clínicos

Paciente do sexo feminino, 51 anos, admitida em ambulatório para tratamento de nódulo na mama, sem comorbidades, sem uso de medicamentos, história patológica pregressa irrelevante. Eletrocardiograma (ECG)¹ e ecocardiograma (ECO) normais em 21/03/01.

Eletrocardiograma 1 (Figura 1)

Ritmo sinusal; FC=115bpm; PR=0,14; ÂQRS entre 0° e -30°; QRS=0,06s; amputação da onda R em DIII e avF; diminuição da onda R em V1 e V2; ausência de onda Q em DI, V5 e V6.

ECG mostra, portanto, taquicardia sinusal, BRE 1° grau e alteração na parede inferior (necrose?)

Eletrocardiograma 2 (Figura 2)

Ritmo sinusal; FC=125bpm; PR=0,14; ÂQRS -30°; QRS=0,06; amputação da onda R em DII, DIII e avF; presença de onda Q em V1 e V2; amputação da onda R em V3 e V4; ausência de onda Q em DI, V5 e V6; diminuição da amplitude do QRS nas derivações periféricas e em V1.

ECG mostra, assim, aumento da taquicardia sinusal e desvio do eixo cardíaco para a esquerda (comparados ao ECG 1), BRE 1° grau, baixa voltagem, necrose anterosséptal.

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

² Instituto Nacional de Câncer (INCA) - HC III - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³ Fundação Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Instituto Fernandes Figueira - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: acsiqueira@cardiol.br

Antônio Celso Siqueira dos Santos | Instituto Nacional de Câncer – HC III - Serviço de Clínica Médica
Rua Visconde de Santa Isabel, 274 - 4° andar - Vila Isabel - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 20560-120

Recebido em: 04/04/2010 | Aceito em: 24/04/2010

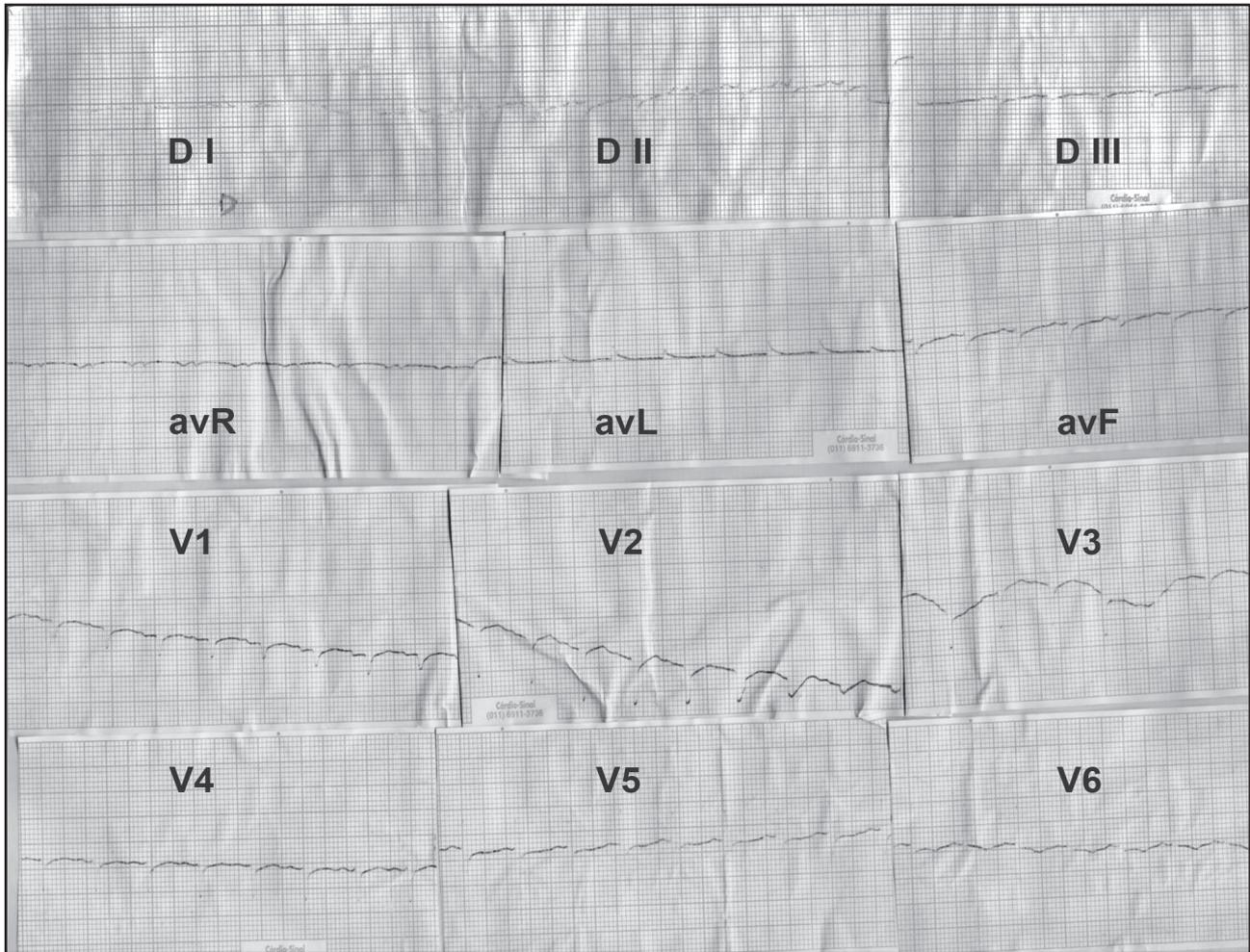


Figura 1 (em 5/6/01)
Eletrocardiograma 1: Taquicardia sinusal, BRE 1º grau e amputação da onda R na parede inferior.

Comentários

Trata-se de paciente assintomática, sem comorbidades, sem uso de medicamentos, 51 anos, com ECG e ECO normais em 21/3/01, quando teve início a quimioterapia com doxorubicina (doxo) para tratamento de câncer de mama. Fez quatro sessões de doxo, com dose total de 300mg, no período de 1/4/01 a 6/7/01.

No ECG 1, realizado em 5/6/01 (após a terceira dose de doxo), já mostrou mudança do ECG com taquicardia sinusal, BRE 1º grau e amputação da onda R inferior.²

Manteve, após o uso de doxo, sintomas de cansaço, dispneia e edema nos membros inferiores, atribuídos pelo oncologista aos efeitos adversos gerais da

doxo.^{3,4} Com a piora dos sintomas, foi encaminhada ao cardiologista. Realizado em 28/11/01 o ECG 2 mostrou aumento da taquicardia sinusal, baixa voltagem e zona inativa septal. ECO com aumento das quatro cavidades, hipocinesia difusa, disfunção grave do VE, fração de ejeção de 28%-35% (Teichholz/cubed), fração de encurtamento de 14%.

Iniciado tratamento cardiológico, houve remissão da doença neoplásica, mas piora clínica progressiva da insuficiência cardíaca, evoluindo para óbito por disfunção miocárdica⁵ em março/02, quase um ano após o início do tratamento oncológico.

A modificação do padrão do ECG durante ou após o uso da doxorubicina pode auxiliar no diagnóstico de disfunção miocárdica.⁶

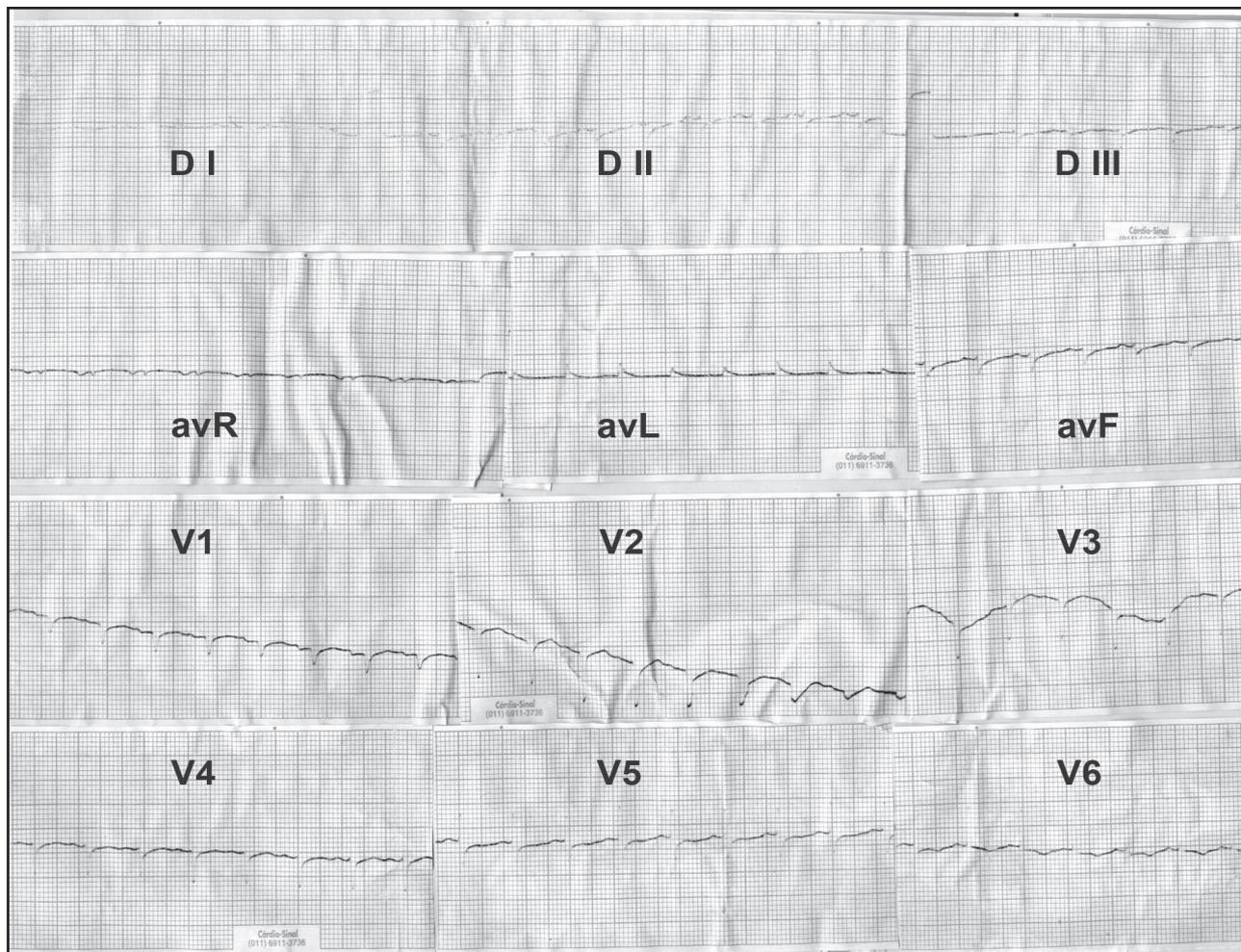


Figura 2 (em 28/11/01)

Eletrocardiograma 2: Aumenta a taquicardia sinusal e há desvio do eixo cardíaco para a esquerda (comparados ao ECG 1), BRE 1º grau, baixa voltagem, necrose anterosséptal.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

Este artigo é parte da Dissertação de Mestrado de Antônio Celso Siqueira dos Santos pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de interpretação do eletrocardiograma de repouso. Arq Bras Cardiol. 2003;80(supl II).
2. Ali M, Soto A, Maroongroge D. Electrocardiographic changes after adriamycin chemotherapy. Cancer. 1979;43(2):465-71.
3. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2001;344(26):1997-2008.
4. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. J Am Coll Cardiol. 2009;53:2231-247.
5. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail. 2001;3(3):315-22.
6. Santos ACS, Mesquita ET, Menezes MEFC, Costa MP, Santos MCS. Cardioncologia: anormalidades eletrocardiográficas em pacientes com cardiomiopatia pós-uso de doxorubicina. Rev SOCERJ. 2009;22(5):281-88.