

## Disfunção Ventricular Esquerda em Hamsters com Doença de Chagas tratados com Etanercept

### *Left ventricular dysfunction in hamsters with Chagas Disease and treated with Etanercept*

Angelina M. B. Bilate, PhD<sup>a, b</sup>, Vera M. C. Salemi, MD, PhD<sup>a</sup>, Felix J. A. Ramires, MD, PhD<sup>a</sup>, Thales de Brito, MD, PhD<sup>c</sup>, Momtchilo Russo, MD, PhD<sup>d</sup>, Simone G. Fonseca, PhD<sup>a, b</sup>, Kellen C. Faé, PhD<sup>a, b</sup>, Daniel Gregio, BS<sup>ca</sup>, Ana Maria Silva, BS<sup>cc</sup>, Charles Mady, MD, PhD<sup>a</sup>, Jorge Kalil, MD, PhD<sup>a, b, e</sup>, Edecio Cunha-Neto, MD, PhD<sup>a, b, e</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** A doença de Chagas afeta mais de 10 milhões de pessoas na América Latina. Leva a cardiomiopatia dilatada inflamatória em 30% dos pacientes como consequência tardia da infecção pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, com pior prognóstico que as outras cardiomiopatias dilatadas. Estudos prévios mostram aumento dos níveis circulantes do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito do bloqueio do TNF- $\alpha$  com Etanercept na função ventricular esquerda em hamsters sírios cronicamente infectados pelo *T. cruzi*. **Metodologia:** Nós estudamos por meio da ecocardiografia fêmeas de Hamsters sírios inoculados via intraperitoneal com formas tripomastigotas sanguíneas da cepa Y de *T. cruzi*. Os animais foram divididos em 4 grupos: (1) não-infectados, (2) não-infectados tratados com Etanercept (2.5 mg/Kg; 2X/week), (3) infectados não tratados, (4) infectados e tratados com Etanercept (2.5 mg/Kg; 2X/week). O ecocardiograma foi realizado antes da infecção, 8 meses após a infecção (pré-tratamento) e 11 meses após a infecção (pós-tratamento). **Resultados:** Os animais infectados e tratados apresentaram redução significativa da função ventricular sistólica e aumento significativo do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo quando comparados aos animais infectados e não tratados. O grupo tratado com Etanercept apresentou aumento significativo da relação peso cardíaco/peso corpóreo e redução da sobrevivência quando comparado com os outros grupos. **Conclusões:** O tratamento com Etanercept na doença de Chagas experimental aumenta a dilatação cardíaca, piora a função ventricular esquerda e aumenta a mortalidade. Esta droga deve ser usada com cautela em pacientes com doença de Chagas.

**Descritores:** Cardiomiopatia chagásica, disfunção ventricular, fator de necrose tumoral alfa.

#### SUMMARY

**Background:** Chagas' disease affects more than 10 million people in Latin America. It leads to an inflammatory dilated cardiomyopathy in 30% of these patients as a late consequence of infection by protozoan *Trypanosoma cruzi*, producing worse outcome than other dilated cardiomyopathies. Previous studies have shown increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic Chagas' cardiomyopathy. The aim of this study was to evaluate the effect of Etanercept (soluble tumor necrosis factor receptor) on left ventricular (LV) function in *Trypanosoma cruzi*-infected Syrian hamsters. **Methods:** We studied by echocardiography female Syrian hamsters peritoneally inoculated with *T. cruzi* Y strain blood trypomastigotes. The animals were divided into 4 groups: 1) non-infected, 2) non-infected treated with Etanercept (2.5 mg/kg 2x/week over 10 weeks), 3) untreated *Trypanosoma cruzi*-infected, and 4) *Trypanosoma cruzi*-infected treated with Etanercept (2.5 mg/kg 2x/week over 10 weeks). Echocardiogram was performed before infection, 8 months after infection (pre-treatment) and 11 months after infection (post- Etanercept treatment). **Results:** The group *Trypanosoma cruzi*-infected and treated presented greater decrease of systolic left ventricular function and increase of the left ventricular end- systolic dimension when compared to untreated - infected group. Etanercept treated group presented a greater ratio of heart weight/body weight and a decrease in survival compared to other groups. **Conclusions:** Etanercept treatment in experimental Chagas' disease cardiomyopathy increased cardiac dilation, left ventricular dysfunction and mortality. This drug should be used with caution in patients with Chagas' disease.

**Descriptors:** Chagas cardiomyopathy; Ventricular dysfunction; Tumor necrosis factor alpha.

#### Instituição:

Laboratório de Imunologia, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Esse trabalho foi financiado pela FAPESP e CNPq.*

#### Correspondência:

Edecio Cunha-Neto  
Laboratório de Imunologia, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco II, 9th andar, São Paulo, SP 05403-000, Brasil. Tel: +55 11 3069-5906/3069 5914; fax: +55 11 3069-5953. E-mail: edecunha@gmail.com

Recebido em: 02/07/2007 - Aceito em: 05/09/2007

a - Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil;

b - Instituto de Investigação em Imunologia – Institutos do Milênio, Brasília, Brasil;

c - Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil;

d - Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas IV, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil;

e - Divisão de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

## Introdução

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), uma cardiomiopatia dilatada de natureza inflamatória causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, constitui um importante problema de saúde pública devido a significativa mortalidade na América Latina<sup>1</sup>. Após a fase aguda da infecção, uma infecção crônica de baixa intensidade se estabelece em todos os indivíduos infectados. Após cerca de 30 anos da primo-infecção, aproximadamente 30% dos indivíduos infectados desenvolvem CCC, enquanto os 70% restante permanecem assintomáticos – na forma indeterminada da doença<sup>1</sup>. CCC apresenta um pior prognóstico e sobrevida mais curta que as cardiomiopatias não-inflamatórias<sup>2</sup> devido a ausência de terapia específica eficaz. As principais características das lesões da CCC são infiltrado inflamatório e remodelamento miocárdico na virtual ausência de parasitas<sup>1</sup>.

Os linfócitos T infiltrantes da lesão dos pacientes com CCC produzem predominantemente interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), sugerindo que o dano cardíaco pode ser secundário a produção de citocinas inflamatórias<sup>3</sup>. Embora os níveis circulantes de TNF- $\alpha$  levels estejam aumentados tanto em pacientes CCC como indivíduos na forma indeterminada quando comparados a indivíduos saudáveis, os níveis dos pacientes com CCC são significativamente mais elevados do que os da forma indeterminada<sup>4</sup>, sugerindo que a produção crônica de TNF- $\alpha$  antes do desenvolvimento de insuficiência cardíaca pode desempenhar um papel patogênico na progressão da CCC.

Dados de modelos experimentais e de pacientes com cardiomiopatias de outras etiologias mostraram que TNF- $\alpha$  apresenta efeitos deletérios na função miocárdica<sup>5</sup>. Animais transgênicos que apresentam super-expressão de TNF- $\alpha$  no coração desenvolvem espontaneamente cardiomiopatia dilatada com disfunção ventricular, dilatação das câmaras cardíacas, miocardite e fibrose miocárdica<sup>6</sup>, e o tratamento com receptor solúvel de TNF- $\alpha$  reduz a inflamação<sup>7</sup>.

Já foi mostrado que o bloqueio de TNF com Etanercept (receptor 2 do TNF- $\alpha$  humano) apresenta efeitos benéficos em modelos de insuficiên-

cia cardíaca induzida por droga ou disfunção ventricular induzida por produtos de bactérias como lipopolissacarídeos<sup>8,9</sup>, o que reforça o papel patogênico de TNF- $\alpha$  em doenças cardíacas. Em um pequeno ensaio clínico, pacientes com insuficiência cardíaca tratados com Etanercept apresentaram melhora significativa da função ventricular esquerda<sup>10</sup>, mas um ensaio multicêntrico mostrou que o tratamento com Etanercept não trouxe benefícios aos pacientes com insuficiência cardíaca<sup>11</sup>. O pior prognóstico da CCC em comparação às cardiomiopatias não-inflamatórias e a ausência de drogas eficazes para o tratamento da CCC denotam a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Dada a natureza inflamatória da CCC, é possível que pacientes com CCC possam se beneficiar do tratamento com bloqueador de TNF- $\alpha$ . Além disso, como as lesões típicas da CCC podem ser causadas por reações auto-imunes<sup>1</sup>, e dado o sucesso da terapia com Etanercept em outras doenças auto-imunes<sup>12</sup>, servem de incentivos para o teste do bloqueio de TNF- $\alpha$  na CCC. Entretanto, o efeito do antagonismo do TNF nunca foi avaliado em pacientes com CCC ou em modelos experimentais para a CCC.

Dados do nosso e de outros grupos mostraram que hamsters sírios infectados por *T. cruzi* desenvolvem uma cardiomiopatia crônica que se assemelha a CCC humana, incluindo miocardite crônica, fibrose, disfunção ventricular e dilatação seguidas de morte em um período de até 12 meses pós-infecção<sup>13,14</sup>. No presente trabalho, nós investigamos se o tratamento com Etanercept poderia atenuar o desenvolvimento da cardiomiopatia experimental em hamsters infectados por *T. cruzi*.

## Metodologia

### 2.1. Hamsters, parasitas e infecção

Hamsters sírios (*Mesocricetus auratus*) fêmeas não-isogênicas de 10-12 semanas de idade foram obtidas da Universidade de São Paulo e infectadas via intraperitoneal com  $10^5$  formas tripomastigotas sanguíneas da cepa Y de *T. cruzi*. Como controle, hamsters saudáveis foram injetadas com solução salina. A infecção foi confirmada pela pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* por ELISA 11 meses pós-

infecção (PI). Este estudo foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo de acordo com as normas estabelecidas no “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, 1996) e os princípios éticos na experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

## 2.2. Tratamento com Etanercept

Hamsters foram tratados com Etanercept (Immunex Co, Seattle, USA) durante a fase crônica da infecção por *T. cruzi* e divididos em quatro grupos: (1) não-infectados, (2) não-infectados tratados com Etanercept (2.5 mg/Kg; 2X/semana), (3) infectados não tratados, (4) infectados e tratados com Etanercept (2.5 mg/Kg; 2X/semana). No grupo 4, Etanercept foi administrado via subcutânea

durante dois meses, iniciando no 9° mês PI. Onze meses PI, todos os animais sobreviventes foram anestesiados com tribromoetanol e sacrificados por injeção intracardíaca de KCl 3M. Os corações foram coletados para o cálculo da razão peso cardíaco/peso corporal.

## 2.3. Sobrevivência

Sobrevivência foi monitorada por observação diária. Animais que morreram espontaneamente antes do término do estudo e que foram recuperados antes do rigor mortis foram necropsiados para análise histopatológica.

## 2.4. Ecocardiografia

Animais foram anestesiados com tribromoetanol (250 mg/Kg, i.p.) e posicionados em posição supino-ventral. Ecocardiografia transtorácica foi realizada com ecocardiógrafo Sequoia 512 (Acu-

		CTR	CTR + Etan	INF	INF + Etan
N° animais analisados#	basal	13	7	22	15
	8m PI	13	7	19	13
	11m PI	10	7	9	8
Frequência cardíaca (bpm)	basal	417 ± 85	429 ± 24	362 ± 80	362 ± 34
	8m PI	361 ± 36	432 ± 23	362 ± 28	353 ± 65
	11m PI	367 ± 65	421 ± 79	408 ± 39	355 ± 92
DDVE (mm)	basal	4,0 ± 0,3	4,5 ± 0,6	4,0 ± 0,4	4,0 ± 0,4
	8m PI	5,4 ± 0,6	4,6 ± 0,6	5,4 ± 0,8	5,4 ± 0,9
	11m PI	5,6 ± 0,5	5,2 ± 0,3	5,4 ± 0,4	6,1 ± 1,1
DSVE (mm)	basal	2,1 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,4
	8m PI	3,3 ± 0,6	2,4 ± 0,6	3,6 ± 0,8**	3,6 ± 0,9**
	11m PI	3,5 ± 0,6	2,8 ± 0,5	3,4 ± 0,4	4,7 ± 1,5*
ΔD (%)	basal	48,0 ± 4,9	48,5 ± 5,7	44,6 ± 6,1	48,7 ± 8,3
	8m PI	40,1 ± 7,2	46,8 ± 5,8	35,9 ± 5,3**	36,3 ± 8,7**
	11m PI	38,3 ± 7,6	44,4 ± 6,9	36,9 ± 5,2	24,7 ± 14,2*

Tabela 1 – Médias e desvios-padrão das medidas ecocardiográficas nas diferentes fases do estudo.

Basal: avaliação inicial; 8m PI: 8 meses pós-infecção(PI); 11m PI: 11 meses pós-infecção; ΔD%: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; \*p<0,05 vs. Infectados; \*\*p<0,05 vs. controles. #: números diferentes de animais analisados antes e depois da infecção são decorrentes das mortes observadas durante o período do estudo. Os dados basais são referentes aos animais que foram acompanhados durante a fase crônica da infecção por *T. cruzi*. DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; CTR, controles não infectados; CTR + Etan, controles não infectados tratados com Etanercept; INF, infectados não tratados; INF + Etan, infectados e tratados com Etanercept.

son, Mountain View, CA), com transdutor linear de 13MHz, conforme descrito previamente<sup>15</sup>. Foram analisadas as dimensões do septo interventricular e da parede posterior e os diâmetros sistólicos (DSVE) e diastólicos (DDVE) do ventrículo esquerdo a partir do corte paraesternal transversal e obtida a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo ( $\Delta D\%$ ), calculada a partir da equação:  $\Delta D(\%) = [(DDVE - DSVE) / DDVE] \times 100$ .

## 2.8. Análise estatística

A estatística descritiva está representada pela média e desvio-padrão. A análise de sobrevida foi feita pelo método de Kaplan–Meier, e a diferença entre os grupos foi calculada pelo teste de log-rank. A comparação entre os quatro grupos foi feita pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e teste de Dunn como teste ad-hoc. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados como estatisticamente significativos.

## Resultados

### 3.1. Ecocardiografia transtorácica

Para verificar se o tratamento com Etanercept durante a fase crônica da infecção por *T. cruzi* afetaria a função ventricular esquerda, todos os animais foram submetidos a ecocardiografia em três pontos do estudo: antes da infecção (medidas basais), 8 meses pós-infecção (antes do tratamento

com Etanercept), e 11 meses pós-infecção (após 2 meses de tratamento com Etanercept). As medidas basais foram similares para todos os grupos designados antes da infecção ou tratamento (*Tabela 1*). Após 8 meses de infecção, a função ventricular foi semelhante nos grupos infectados mas significativamente menor do que nos animais não infectados (*Tabela 1*). Após 2 meses de tratamento com Etanercept, ou seja, 11 meses pós-infecção, a função ventricular foi significativamente menor nos animais infectados e tratados em comparação aos infectados não tratados (*Tabela 1*). A ocorrência de disfunção ventricular no grupo infectado e tratado não foi devida a cardiotoxicidade direta do Etanercept já que os animais não infectados e tratados apresentaram função ventricular semelhante aos controles não tratados (*Tabela 1*).

### 3.2. Peso corporal e cardíaco, sobrevida e parasitismo

Nossos resultados mostraram que o peso corporal foi significativamente menor e a razão PCor/PC foi significativamente maior nos animais infectados e tratados do que nos infectados não tratados (*Tabela 2*).

A análise da sobrevivência mostrou que as curvas de sobrevida e a frequência de mortes durante o período de tratamento não foi significativamente

		CTR	CTR + Etan	INF	INF + Etan
Nº animais analisados#	basal	13	7	22	15
	8m PI	13	7	19	13
	11m PI	10	7	9	8
Peso corporal (g)	basal	104 ± 9	103 ± 26	100 ± 12	98 ± 8
	8m PI	191 ± 35	188 ± 25	168 ± 37	158 ± 20
	11m PI	182 ± 39	179 ± 24	162 ± 15	135 ± 21*
Peso Cardíaco (mg)	11m PI	600 ± 90	700 ± 100	700 ± 300	800 ± 200
PCor/PC (mg/g)	11m PI	3,4 ± 0,5	4,0 ± 0,5	4,8 ± 1,4	6,1 ± 1,6*

*Tabela 2 – Peso corporal e cardíaco*

Antes da infecção (basal), aos 8 meses pós-infecção (8m PI), e aos 11 meses pós-infecção (11m PI), os animais foram pesados e no 11º mês PI, os corações foram coletados e pesados para o cálculo da razão peso cardíaco/peso corporal (PCor/PC). Os valores na Tabela expressam as médias e desvios-padrão. \* $p < 0,05$  vs. infectados. #números diferentes de animais analisados antes e depois da infecção são decorrentes das mortes observadas durante o período do estudo. Os dados basais são referentes aos animais que foram acompanhados durante a fase crônica da infecção por *T. cruzi*. CTR, controles não infectados; CTR + Etan, controles não infectados tratados com Etanercept; INF, infectados não tratados; INF + Etan, infectados e tratados com Etanercept.

diferente entre os grupos infectados tratado e não tratado (Figura 1). Por outro lado, a frequência de mortes foi significativamente maior entre os infectados tratados em comparação aos não infectados e tratados (62% - 8/13 vs. 0% - 0/7, respectivamente).

Nós investigamos também se o parasitismo tecidual cardíaco e sanguíneo foi afetado pelo tratamento com Etanercept. Em nenhum dos 32 animais infectados (tratados ou não) foi possível detectar parasitas circulantes após 285 e 310 dias PI (após 25 e 50 dias de tratamento). Após 330 dias de infecção (2 meses pós-tratamento) apenas um dos 13 animais infectados e tratados apresentou um único ninho de amastigotas de *T. cruzi* no miocárdio, detectado por imunohistoquímica específica para *T. cruzi* (dados não mostrados).

## Discussão

Esse é o primeiro trabalho que avaliou o efeito do bloqueio de TNF no desenvolvimento da cardiomiopatia crônica da doença de Chagas, utilizando o hamster sírio como modelo. Nossos resultados mostraram que o tratamento com Etanercept durante a fase crônica da infecção por *T. cruzi* piorou a cardiomiopatia chagásica crônica em modelo experimental, como mostrado pela diminuição da função ventricular esquerda após 2 meses de tratamento. A piora da função ventricular observada nos hamsters infectados e tratados não foi devida

ao aumento de parasitismo tecidual ou sanguíneo nem pela toxicidade do Etanercept.

A piora da função ventricular nos animais infectados e tratados com Etanercept sugere que a ausência de atividade de TNF durante a fase crônica da infecção foi prejudicial à função cardíaca. Embora o tratamento com Etanercept tenha apresentado resultados benéficos em modelos experimentais de insuficiência cardíaca<sup>8</sup>, dados recentes mostraram que a sinalização por TNF pode ter efeito cardioprotetor, prevenindo a apoptose de cardiomiócitos em modelo de infarto do miocárdio em camundongos deficientes dos receptores de TNF- $\alpha$ <sup>16</sup>.

Sabendo-se que TNF- $\alpha$  desempenha papel crucial no controle do parasitismo<sup>17</sup>, nós investigamos se o tratamento com Etanercept influenciou o parasitismo cardíaco, o que poderia acarretar em piora da disfunção ventricular. Entretanto, nossos resultados mostraram que apenas um animal apresentou um único ninho de *T. cruzi* no miocárdio (dado não mostrado), sugerindo que o bloqueio de TNF durante a fase crônica não aumentou o parasitismo cardíaco.

No nosso modelo, a infecção crônica por *T. cruzi* resulta em mortes entre 8-11 meses pós-infecção em uma parcela dos hamsters<sup>14</sup>. Portanto, nós avaliamos se o tratamento com Etanercept durante a fase crônica poderia afetar a mortalidade. Apesar da exacerbação da disfunção ventricular, não observamos alteração significativa da sobrevivência, indicando que o tratamento com Etanercept não influenciou o desfecho da CCC.

**Conclusões:** Nossos achados apóiam a hipótese de que o TNF- $\alpha$  desempenha papel benéfico na manutenção da função cardíaca de indivíduos cronicamente infectados. Esta droga deve ser usada com cautela em pacientes com doença de Chagas

## Agradecimentos

Nós agradecemos ao Dr. Edilberto Postol e Adriana Coutinho pelo apoio técnico e ao Dr. Rajendranath Ramasawmy e Gabriel Victora pela revisão crítica no manuscrito.

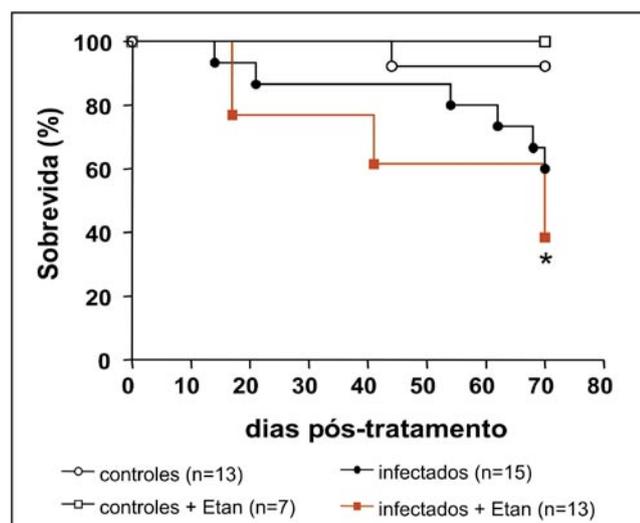


Figura 1 - Sobrevivência após tratamento com Etanercept. Curvas de sobrevivência durante o período de tratamento com Etanercept analisada pelo teste de log rank. \*  $p=0.31$  infectados vs. infectados + Etanercept.

## Referências

1. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity*. 2006; **39**:41-54.
2. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005; **102**: 239-47.
3. Reis MM, Higuchi Mde L, Benvenuti LA, Aiello VD, Gutierrez PS, Bellotti G, et al. An in situ quantitative immunohistochemical study of cytokines and IL-2R+ in chronic human chagasic myocarditis: correlation with the presence of myocardial *Trypanosoma cruzi* antigens. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997; **83**:165-72.
4. Ferreira RC, Ianni BM, Abel LC, Buck P, Mady C, Kalil J, et al. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; **98**: 407-11.
5. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; **35**: 537-44.
6. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res*. 1997; **81**: 627-35.
7. Kubota T, Bounoutas GS, Miyagishima M, Kadokami T, Sanders VJ, Bruton C, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor abrogates myocardial inflammation but not hypertrophy in cytokine-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2000; **101**: 2518-25.
8. Li W, Gan R, Sun G. Chronic treatment of enbrel in rats with isoproterenol-induced congestive heart failure limits left ventricular dysfunction and remodeling. *Chin Med J (Engl)*. 2002; **115**: 1166-9.
9. Peng T, Lu X, Lei M, Moe GW, Feng Q. Inhibition of p38 MAPK decreases myocardial TNF-alpha expression and improves myocardial function and survival in endotoxemia. *Cardiovasc Res*. 2003; **59**: 893-900.
10. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2001; **103**: 1044-7.
11. McMurray J, Mann DL. Effects of cytokine antagonism with Etanercept on morbidity and mortality in chronic heart failure: results of the randomized etanercept world-wide evaluation (RENEWAL) trial abstract. Proceedings from the Satellite Symposium Anaemia in chronic heart failure. Oslo/ Norway, 10th June, 2002.
12. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Eng J Med*. 2006; **355**: 704-12.
13. Bilate AM, Salemi VM, Ramires FJ, de Brito T, Silva AM, Umezawa ES, et al. The Syrian hamster as a model for the dilated cardiomyopathy of Chagas' disease: a quantitative echocardiographical and histopathological analysis. *Microbes Infect* 2003; **5**: 1116-24.
14. Ramirez LE, Lages-Silva E, Soares Junior JM, Chapa-deiro E. The hamster (*Mesocricetus auratus*) as experimental model in Chagas' disease: parasitological and histopathological studies in acute and chronic phases of *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994; **27**: 163-9.
15. Salemi VM, Bilate AM, Ramires FJ, Picard MH, Gregio DM, Kalil J, et al. Reference values from M-mode and Doppler echocardiography for normal Syrian hamsters. *Eur J Echocardiogr*. 2005; **6**: 41-6.
16. Kurrelmeyer KM, Michael LH, Baumgarten G, Taffet GE, Peschon JJ, Sivasubramanian N, et al. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; **97**: 5456-61.
17. Aliberti JC, Souto JT, Marino AP, Lannes-Vieira J, Teixeira MM, Farber J, et al. Modulation of chemokine production and inflammatory responses in interferon-gamma and tumor necrosis factor-R1-deficient mice during *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Pathol*. 2001; **158**: 1433-40.

Vanessa Burgugi BANIN<sup>1</sup>; Beatriz Bojikian MATSUBARA<sup>2</sup>, Roberto Jorge da Silva FRANCO<sup>3</sup>, Pasqual BARRETTI<sup>4</sup>, Jacqueline Costa Teixeira CARAMORI<sup>5</sup>, Katashi OKOSHI<sup>6</sup>, André Luis BALBI<sup>7</sup>, Silméia Garcia ZANATTI<sup>8</sup>, Luis Cuadrado MARTIN<sup>9</sup>

**RESUMO**

**Objetivo:** o objetivo do presente estudo foi verificar, em renais crônicos em hemodiálise, a associação entre variáveis clínicas, particularmente a dose empregada de quelantes de fósforo à base de cálcio, e calcificação valvar pela ecocardiografia. **Método:** estudo transversal de 84 pacientes em diálise que realizaram ecocardiografia de janeiro de 1999 a dezembro de 2001 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Foi realizada análise de regressão logística entre as diversas variáveis clínicas e a presença de calcificação valvar. **Resultado:** a idade da casuística foi de  $48,49 \pm 13,43$  anos. Nos indivíduos com idade inferior a 60 anos ( $n=52$ ) as anormalidades do metabolismo dos íons divalentes (cálcio:  $9,1 \pm 0,8$  mg/dl vs  $9,7 \pm 0,7$  mg/dl,  $p=0,05$ ; fósforo  $5,6 \pm 1,8$  mg/dl vs  $7,2 \pm 1,7$  mg/dl,  $p=0,02$  e produto cálcio  $\times$  fósforo  $51,4 \pm 17,9$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> vs  $69,6 \pm 15,7$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>,  $p=0,01$  nos grupos sem ou com calcificação respectivamente) emergiram como determinantes da presença de calcificação valvar independentemente da dose de quelantes à base de cálcio. Entre os idosos ( $n=15$ ), houve maior frequência de calcificação valvar (beta 0,1  $p=0,01$ ), entretanto, neste grupo nenhuma outra variável clínica correlacionou-se à presença de calcificação. **Conclusão:** os renais crônicos idosos apresentaram risco elevado de calcificação valvar. Entre jovens, os fatores principais foram a calcemia, o fósforo sérico e o produto cálcio  $\times$  fósforo. Quanto à influência dos quelantes de fósforo à base de cálcio os dados não confirmam a hipótese de que esses fármacos possam ter um efeito “per se” sobre a calcificação valvar.

**Descritores:** Insuficiência renal crônica, Diálise, Quelantes, Valvas cardíacas, Ecocardiografia.

**SUMMARY**

**Purpose:** the purpose of this study was to evaluate the association between risk factors of valvar calcification in hemodialysis patients, in particular calcium-based phosphate binders' doses; and the presence of valvar calcifications detected by echocardiography. **Methods:** cross-sectional study based on 84 hemodialysis patients undergoing echocardiography from January 1999 to December 2001 at the Dialysis Unit of the Clinical Hospital at the Medical School of Botucatu - UNESP. Logistic regression was performed including different clinical factors and valvar calcifications. **Results:** the age of all patients was  $48,49 \pm 13,43$  years. Among patients age 59 and younger ( $n=52$ ), divalent ions metabolic disturbances correlated with valvar calcifications (calcium:  $9,1 \pm 0,8$  mg/dl vs  $9,7 \pm 0,7$  mg/dl  $p=0,05$ ; phosphorus  $5,6 \pm 1,8$  mg/dl vs  $7,2 \pm 1,7$  mg/dl;  $p=0,02$  and product calcium  $\times$  phosphorus  $51,4 \pm 17,9$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> vs  $69,6 \pm 15,7$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>  $p=0,01$  in the groups without or with calcifications respectively) independent of calcium-based binders' doses. Among the whole casuistic the age correlated with valvar calcifications (beta 0,1  $p=0,01$ ), however, among elderly patients ( $n=15$ ) no correlations were found. **Conclusions:** elderly hemodialysis patients had elevated risk of developing valvar calcification independently of calcium phosphate product. In young patients, the predictive factors were calcemia, serum phosphate and calcium phosphate product. Calcium-based phosphate binders were not associated to valvar calcification in an independent manner.

**Descriptors:** Renal insufficiency chronic; Dialysis; Chelating agents; Heart valves; Echocardiography.

**Instituição:**

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu/ UNESP.

**Correspondência:**

Luis Cuadrado Martin; Disciplina de Nefrologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Rubião Júnior s/n, Botucatu - São Paulo-Brasil. PO box: 584; Zip code: 18618-000 tel.: 55 014 3811-6213; Fax:55 014 3882-2238; E-mail: cuadrado@fmb.unesp.br

Recebido em: 22/05/2007 - Aceito em: 31/08/2007

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu/ UNESP.

- 1 - acadêmica
- 2 - livre docente - Disciplina de Cardiologia
- 3 - livre docente - Disciplina de Nefrologia
- 4 - livre docente - Disciplina de Nefrologia
- 5 - doutora - Disciplina de Nefrologia
- 6 - doutor Disciplina de Cardiologia
- 7 - doutor - Disciplina de Nefrologia
- 8 - pós - graduanda 1
- 9 - doutor - Disciplina de Nefrologia

## Introdução

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) está intimamente associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo estas as principais causas de morte nos pacientes em diálise. Pacientes em diálise que apresentem hipertrofia, dilatação, ou disfunção do ventrículo esquerdo são mais propensos a complicações cardiovasculares graves e morte<sup>1,2</sup>.

Há atualmente grande interesse no estudo do elevado risco cardiovascular em pacientes com Insuficiência Renal Crônica. Considera-se que os pacientes com IRC deveriam ser classificados no patamar de maior risco para doenças cardiovasculares<sup>1</sup>.

Além de alterações estruturais do ventrículo esquerdo, as calcificações valvares e anormalidades perivalvares estão sendo cada vez mais reconhecidas como causas e marcadores de morbidade e mortalidade em pacientes renais crônicos<sup>3</sup>. As calcificações anulares mitral e aórtica são mais frequentes e ocorrem em faixas etárias menores e com evolução mais rápida que na população geral<sup>4</sup>.

Alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo são fatores predisponentes para essas anormalidades valvares e perivalvares<sup>5</sup>. A insuficiência renal crônica avançada está associada a hipovitaminose D, hiperfosfatemia, hipocalcemia e aumento do nível sérico do hormônio da paratireóide (PTH).

Dessa forma, a hiperfosfatemia e o hiperparatireoidismo secundário são complicações comuns em pacientes com IRC. As conseqüências clínicas do metabolismo alterado do cálcio e a hiperfosfatemia incluem: aumento do risco de mortalidade, doenças cardiovasculares, degenerações ósseas e calcificações extra-esqueléticas incluindo estruturas vasculares e cardíacas, pulmões, rins e articulações<sup>6</sup>.

Vários fatores de risco foram identificados na gênese das calcificações vasculares nesses pacientes, quais sejam: idade<sup>7-10</sup>, sexo masculino<sup>9</sup>, raça branca<sup>9</sup>, tempo em diálise<sup>8-11</sup>, índice de massa corporal<sup>8</sup>, presença de hipertensão arterial<sup>7</sup>, diabetes<sup>9,10</sup>, hipercolesterolemia<sup>8</sup>, hipertrigliceridemia<sup>12</sup>, cálcio<sup>9,13</sup>, fósforo<sup>9,13</sup>, hormônio paratireóide<sup>14</sup>, produto cálcio X fósforo<sup>8,13</sup>, proteína C reativa<sup>14</sup>, albu-

mina<sup>8</sup>, homocisteína<sup>14</sup>, tratamento com quelantes de fósforo a base de cálcio e montante de ingestão de cálcio elementar<sup>15</sup>.

Alguns autores mostraram um efeito deletério do uso de quelantes a base de cálcio sobre a calcificação vascular, independente da própria calcemia<sup>8,15,16</sup>. Caso esta hipótese seja confirmada, o emprego destes fármacos deveria ser proscrito. Dessa forma, permanece relevante a questão sobre o efeito do uso de quelantes à base de cálcio nos níveis de calcemia ou fosfatemia e na presença de calcificações valvares.

Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar a associação entre variáveis clínicas, em particular a dose empregada de quelantes de fósforo a base de cálcio, e calcificação valvar avaliada ecocardiograficamente, em pacientes com insuficiência renal crônica terminal em hemodiálise.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo transversal de 84 pacientes em diálise que realizaram ecocardiografia de janeiro de 1999 a dezembro de 2001 na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Neste período, os únicos quelantes de fósforo disponíveis no serviço eram os quelantes à base de cálcio. Foram excluídos dezessete pacientes por apresentarem exames com má qualidade. Os demais 67 pacientes foram incluídos.

Do prontuário médico, foram anotados os seguintes dados: idade, sexo, peso, altura, presença de calcificação mitral, presença de calcificação aórtica, presença de tabagismo, tempo desde o início do programa de diálise até a data da realização da ecocardiografia, uso e doses de medicações relacionadas ao metabolismo do cálcio e fósforo (Quelantes – Carbonato de cálcio ou Acetato de cálcio- e Calcitriol), doença de base (implicada na etiologia da insuficiência renal crônica) e níveis séricos de: cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo e paratormônio.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, a saber: **Grupo 1:** composto por pacientes com calcificação e **Grupo 2:** composto por pacientes sem calcificação. A seguir, a amostra foi estratifi-

cada em: idade menor que 60 anos e idade maior ou igual a 60 anos e cada um destes estratos foi dividido segundo a presença ou ausência de calcificação.

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e as contínuas em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico). Os grupos foram comparados de maneira univariada pelo teste "t" para amostras independentes e paramétricas, teste de Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas e não paramétricas e teste do  $\chi^2$  para as variáveis categóricas. O impacto independente de cada variável foi verificado por meio de regressão logística múltipla. No modelo de regressão logística para a casuística total foram incluídas as seguintes variáveis: idade, gênero masculino, hormônio da paratireóide, produto cálcio x fósforo, hábito tabágico, dose de cálcio elementar empregada nos quelantes, e dose de calcitriol. No modelo de regressão para os extratos de maior ou menor idade, a variável idade foi excluída.

## RESULTADOS

Dos 67 participantes do estudo, 16 pacientes (24%) apresentavam calcificação valvar (mitral e/ou aórtica) e 51 não apresentavam calcificação valvar.

Os grupos com ou sem calcificação não diferiram quanto à presença de diabetes (sete em 51 no **Grupo 1** e três em 16 no **Grupo 2**). As características clínicas e a comparação entre os dois grupos estão expressas na (*Tabela 1*). O **grupo 1** e o **grupo 2** diferiram estatisticamente com relação à idade como fator preponderante. A idade foi de  $45,76 \pm 13,34$  anos no **grupo 1** e de  $57,18 \pm 13,7$  anos no **grupo 2** ( $p=0,004$ ). A calcemia apresentou diferença estatística limítrofe. A calcemia foi de  $9,09 \pm 0,79$  mg/dl no **grupo 1** e de  $9,5 \pm 0,65$  mg/dl no **grupo 2** ( $p=0,06$ ).

Os indivíduos com idade inferior a 60 anos (*Tabela 2*), comparando-se os pacientes com ou sem calcificação, a calcemia, a fosfatemia e o produto cálcio x fósforo apresentaram diferença estatisticamente significativa. A calcemia foi de  $9,1 \pm 0,8$  mg/dl nos pacientes jovens sem calcificação, comparando-se a  $9,7 \pm 0,7$  mg/dl nos pacientes com

Fatores preditivos para calcificação valvar	Sem Calcificação (n=51)	Com Calcificação (n=16)	p
Idade (anos)	45,76 $\pm$ 13,34	57,18 $\pm$ 13,7	0,004
Gênero masculino (%)	62%	50%	0,53
Peso (kg)	59,84 $\pm$ 12,47	60,55 $\pm$ 8,99	0,83
Altura (m)	1,61 $\pm$ 0,09	1,59 $\pm$ 0,08	0,51
Tabagismo (%)	31%	38%	0,74
PTH (pg/dl)	111(40,8 - 324)	77 (49 -162,4)	0,58
Cálcio (mg/dl)	9,09 $\pm$ 0,79	9,5 $\pm$ 0,65	0,06
Fósforo (mg/dl)	5,6 $\pm$ 1,75	6,19 $\pm$ 1,95	0,26
Produto Ca x PO <sub>4</sub> (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	48 (38,8 - 64,3)	57(45,5 - 77,8)	0,12
Tempo em hemodiálise (meses)	29 (7,5 - 63,5)	47 (16 - 73)	0,32
Cálcio elementar (g/dia)	0,41 (0 - 4)	0,49 (0 - 2,6)	0,93
Calcitriol (mg/dia)	0 (0 - 0,34)	0 (0 - 0,25)	0,96

*Tabela 1 - Amostra total (n=67)*

PTH: hormônio da paratireóide

Fatores preditivos para calcificação valvar	Sem Calcificação (n=44)	Com Calcificação (n=8)	p
Idade (anos)	42,5 $\pm$ 11,0	45,9 $\pm$ 6,7	0,40
Gênero masculino (%)	60%	40%	0,28
Peso (kg)	60,2 $\pm$ 12,5	57,3 $\pm$ 7,1	0,53
Altura (m)	1,61 $\pm$ 0,10	1,57 $\pm$ 0,07	0,22
Tabagismo (%)	32%	50%	0,39
PTH (pg/dl)	122,9 (49,4-330,5)	74,7 (55,3-280,5)	0,95
Cálcio (mg/dl)	9,1 $\pm$ 0,8	9,7 $\pm$ 0,7	0,05
Fósforo (mg/dl)	5,6 $\pm$ 1,8	7,2 $\pm$ 1,7	0,02
Produto Ca x PO <sub>4</sub> (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	51,4 $\pm$ 17,9	69,6 $\pm$ 15,7	0,01
Tempo em hemodiálise (meses)	41,2 $\pm$ 35,3	52,5 $\pm$ 29,9	0,40
Cálcio elementar (g/dia)	0,415 (0 - 4,0)	1,0 (0,04 - 4,0)	0,58
Calcitriol (mg/dia)	0,0 (0-0,5)	0,25 (0-0,25)	0,95

*Tabela 2 - Pacientes com idade menor que 60 anos (n=52).*

PTH: hormônio da paratireóide

calcificação ( $p=0,05$ ), o fósforo foi de  $5,6 \pm 1,8$  mg/dl nos pacientes jovens sem calcificação, comparando-se a  $7,2 \pm 1,7$  mg/dl nos pacientes com calcificação ( $p=0,02$ ) e o produto cálcio x fósforo foi de  $51,4 \pm 17,9$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> nos pacientes jovens sem calcificação, comparando-se a  $69,6 \pm 15,7$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> nos pacientes com calcificação ( $p=0,01$ ). Essas

Fatores preditivos para calcificação valvar	Sem Calcificação (n=7)	Com Calcificação (n=8)	p
Idade (anos)	66,43 ± 6,85	68,5 ± 7,69	0,59
Gênero masculino (%)	57%	63%	1,0
Peso (kg)	57,57 ± 12,29	63,78 ± 9,62	0,29
Altura (m)	1,60 ± 0,07	1,62 ± 0,09	0,71
Tabagismo (%)	29%	29%	1,00
PTH (pg/dl)	121,8 ± 133,7	131,7 ± 167,6	0,90
Cálcio (mg/dl)	9,30 ± 0,39	9,34 ± 0,59	0,88
Fósforo (mg/dl)	5,41 ± 1,48	5,18 ± 1,56	0,76
Produto Ca x PO <sub>4</sub> (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	50,3 ± 13,5	48,4 ± 15,0	0,80
Tempo em hemodiálise (meses)	7,0(6,0 - 38,5)	34,5(16,0 - 59,0)	0,31
Cálcio elementar (g/dia)	0,35 (0-1,6)	0,09 (0-0,88)	0,95
Calcitriol (mg/dia)	0 (0-0)	0 (0-0,25)	0,49

Tabela 3 - Pacientes com idade maior ou igual que 60 anos (n=15). PTH: hormônio da paratireóide

Variáveis clínicas	Total		Idade <60anos		Idade >60anos	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p
Idade (anos)	0,1	0,01	-	-	-	-
Gênero masculino	-2,0	0,03	-3,6	0,05	-0,8	0,62
Ca <sup>++</sup> xPO <sub>4</sub> (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	0,0	0,65	0,1	0,05	0,0	0,80
Calcitriol (mg <sup>2</sup> /dia)	1,2	0,54	0,5	0,86	21,1	0,87
PTH (pg/dl)	-0,0	0,34	-0,0	0,38	-0,0	0,42
Quelante (mg Ca <sup>++</sup> /dia)	0,1	0,25	0,2	0,16	0,1	0,76
Hábito tabágico	1,0	0,24	3,0	0,07	0,2	0,88

Tabela 4 - Regressão logística entre variáveis clínicas e calcificação valvar.

PTH: hormônio da paratireóide

diferenças não foram observadas entre os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos (Tabela 3).

Na amostra total (Tabela 4), a análise de regressão logística entre as variáveis estudadas mostrou correlação estatisticamente significativa entre presença de calcificação e idade (p<0,01) e presença de calcificação e gênero masculino (p=0,03), com coeficientes de correlação de 0,3 e -0,2 respectivamente. Não houve correlação entre a dose de quelantes de cálcio e a presença de calcificação valvar (p=0,25).

Entre os pacientes com idade menor que 60

anos (tabela 4) a regressão logística evidenciou associação independente entre calcificação e produto cálcio x fósforo (p=0,05) e calcificação e gênero masculino (p=0,05), com coeficientes de correlação de 0,2 e -0,2, respectivamente. Para esse subgrupo de pacientes o tabagismo apresentou significância estatística limítrofe (p=0,07) e coeficiente de correlação de 0,18.

Entre os pacientes com idade superior ou igual a 60 anos (Tabela 4), nenhuma das variáveis incluídas na regressão logística apresentou correlação estatisticamente significativa com a presença de calcificação.

## DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar, em portadores de insuficiência renal crônica terminal e em hemodiálise, a associação entre variáveis clínicas, em particular a dose empregada de quelantes de fósforo a base de cálcio, e calcificação valvar (mitral ou aórtica) avaliada ecocardiograficamente. Emergiram como determinantes da presença de calcificação valvar: a idade, as anormalidades do metabolismo dos íons divalentes, sexo feminino e tabagismo (p=0,07). Entre os pacientes com idade mais avançada, não se observaram correlações com quaisquer variáveis. A influência da idade foi tão intensa que, na casuística total, encobriu o efeito dos outros fatores de risco. Ademais, o próprio envelhecimento é fator importante na indução de alterações fisiológicas, que combinadas, podem atuar como indutoras das calcificações valvulares.

Estudo prévio<sup>9</sup> identificou o gênero masculino como fator de risco para calcificação coronariana. No presente estudo, obtivemos associação de calcificação valvar com gênero feminino entre pacientes jovens. Diferenças quanto ao local de calcificação (valvar versus coronariana), bem como quanto à média de idade entre os jovens do presente estudo (43,0 ± 10,5 anos) e a casuística do citado trabalho (56,8 ± 14,9 anos) poderiam hipoteticamente explicar esta disparidade por mecanismos não conhecidos. O tabagismo, na presente casuística, mostrou tendência a correlacionar-se com a calcificação valvar, correlação esta identificada em outras séries de casos<sup>15,17</sup>.

A calcemia, bem como a elevação do produto cálcio x fósforo foram associadas à presença de calcificação de maneira estatisticamente significativa apenas entre os pacientes com idade inferior a 60 anos. Por outro lado, a dose dos quelantes à base de cálcio não se associou à presença de calcificação de maneira independente da elevação da calcemia. Estes resultados não apóiam a idéia de que seja necessário abandonar o emprego dos quelantes à base de cálcio, desde que o produto cálcio x fósforo permaneça normal. O produto cálcio x fósforo serviria, portanto, como parâmetro para o uso desses fármacos, devendo estes serem substituídos por quelantes isentos de cálcio, caso os exames laboratoriais indiquem desvios significativos na dosagem dos íons divalentes. Essa possibilidade reveste-se de importância tendo em vista o custo financeiro crescente do tratamento substitutivo da função renal com o dramático aumento no número de paciente em diálise, nos últimos anos<sup>18</sup>. Desta maneira, há que otimizar gastos pelo risco potencial de inviabilizar o financiamento do sistema de saúde. Tendo em vista que os quelantes à base de cálcio têm custo menor que os quelantes isentos deste íon, o emprego daqueles fármacos seria defensável entre os pacientes cujo metabolismo dos íons divalentes esteja dentro de níveis adequados, sem nenhum prejuízo para os pacientes.

O estudo de Klassen et al<sup>19</sup> observou que, para cada incremento de 1 mg/dl no cálcio sérico, equivaleu ao aumento de 16% no risco de mortalidade, após um ano. Da mesma forma, o “Dialysis Outcome and Practice Patterns Study” (DOPPS)<sup>20</sup>, que incluiu 17.236 pacientes em hemodiálise, também relatou uma correlação significativa entre nível sérico de cálcio e mortalidade cardiovascular. As diretrizes K/DOQI<sup>21</sup> recomendam que os níveis de cálcio sejam mantidos no limite inferior da faixa da normalidade e desaconselham o uso de quelantes à base de cálcio caso a calcemia eleve-se acima dessa faixa.

Guérin et al<sup>15</sup> em um estudo transversal, que avaliou 120 pacientes em hemodiálise, buscou identificar os fatores associados com a calcificação e enrijecimento arterial. Esses autores observaram que a única variável que foi, em análise multivaria-

da, independentemente associada com o score de calcificação vascular foi a quantidade de cálcio elementar prescrito como quelante de fósforo sob a forma de  $\text{CaCO}_3$ . Outros fatores associados positivamente com a calcificação foram: a idade, tempo de tratamento em diálise e níveis de fibrinogênio. Entretanto, esses autores não incluíram a calcemia na análise multivariada, apesar de que a frequência de hipercalcemia havia se correlacionado com o escore de cálcio.

Em ensaio clínico randomizado com 200 pacientes em hemodiálise Chertow et al<sup>22</sup> avaliaram as concentrações séricas de cálcio, fósforo, PTH e a presença de calcificação em artérias coronarianas e na aorta torácica, com acompanhamento através de tomografia. Seus resultados mostraram que o sevelamer associou-se a menos calcificações do que quelantes a base de cálcio.

Recentemente, os mesmos autores<sup>16</sup> concluíram que o uso de quelantes à base de cálcio tem impacto sobre a calcificação vascular independentemente da calcemia. Entretanto, nesse estudo verifica-se que não houve progressão da calcificação aórtica ou coronariana, apesar do uso de carbonato de cálcio no subgrupo de pacientes que utilizaram quelantes à base de cálcio, porém cursando com produto cálcio x fósforo inferior a 55  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$  (particularmente entre os que apresentavam cálcio inferior a 9,5mg/dl). Assim, o uso destes fármacos poderia ser advogado neste subgrupo específico de pacientes, com notória redução de custos.

O presente estudo tem algumas limitações. Trata-se de estudo observacional, transversal cuja avaliação da presença de calcificação valvar foi realizada por ecocardiografia. Considerando que os resultados são provenientes de estudo transversal, a intenção futura de nosso grupo é de ampliar a casuística e realizar avaliação longitudinal destes pacientes com repetição seriada da ecocardiografia e avaliação clínica, o que responderá às limitações inerentes ao desenho do presente estudo.

Entretanto, este estudo tem o mérito de ser o primeiro trabalho nacional que avaliou os fatores de risco para calcificação valvar em pacientes em diálise utilizando a ecocardiografia, que tem a van-

tagem de ser método acessível e encontrar-se disponível na quase totalidade dos serviços.

Os dados do presente trabalho devem alertar os nefrologistas e cardiologistas que os idosos renais crônicos apresentam risco elevado de calcificação valvular, independentemente da elevação do produto cálcio X fósforo. Porém, entre pacientes jovens, o fator prognóstico principal foi a calcemia, o fósforo sérico e o produto cálcio x fósforo. Quanto à influência do uso de quelantes de fósforo à base de cálcio nossos dados não confirmam a hipótese de que esses fármacos possam ter um efeito “per se” sobre a calcificação valvular, independentemente da eventual elevação do produto cálcio x fósforo associada ao seu uso.

## AGRADECIMENTO

O presente estudo recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Bolsa de iniciação científica processo número: 06/00065-1.

## Referências

- Martin LC Estudo ecocardiográfico da morfologia e função do ventrículo esquerdo de pacientes em tratamento substitutivo da função renal por diálise [dissertação] - Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu. UNESP. 1998.
- London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;**12**:2759-67.
- Wang AY, Wang M, Woo J, Wai-Kei Lam C, Kam-Tao Li P, Lui S, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long – term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;**13**:159-68.
- Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guedon-Rapoud C, Petrover M. Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie.* 1999;**20**:217-25.
- Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med.* 1988;**85**:651-7.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;**31**:607-17.
- Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;**27**:394-401.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end – stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;**342**:1478-83.
- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;**39**:695-701.
- Moe SM, O’Neill KD, Fineberg N, Personh S, Ahmin S, Garret P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;**18**: 1152-8.
- Okuda k, Kobayashi S, Hayashi H, Ohtake H, Nakajima Y, Yoshida, et al: Case –control study of calcification of the hepatic artery in chronic hemodialysis patients: Comparison with the abdominal aorta and splenic artery. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;**17**:91-5.
- Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Ivone T, Tamashiro M, Kamayama T, et al. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001;**38**: 64-9.
- Moe SM, O’Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapsman S, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int.* 2002;**61**:638-47.
- Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation.* 2002;**106**: 100 -5.
- Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;**15**:1014-21.
- Chertow GM, Raggi P, Chasan- Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;**19**:1489-96.
- Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, Tsujimoto Y, Shioi A, Shoji T, et al. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Trans-*

- plant. 2005;**20**(11): 2472-8.
18. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Distribuição dos pacientes em diálise no Brasil, por região, Jan. 2006(N=70.782)(on line)[acesso em 2007 mar. 15]. Disponível em <http://www.sbn.org.br/censo/SBN2006.ppt>.
  19. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, De Long ER, Colodonato JA, Szczech LA, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002;**287**:1555-200.
  20. Young E, Satayathum S, Saito. Predictors and consequences of altered mineral metabolism the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*. 2005;**67**:1179-87.
  21. National Kidney Foundation. The National Kidney Foundation Kidney Disease out quality initiative (NKF-KDOQI)<sup>TM</sup>. (on line) [Acesso em 2007 mar. 15]. Disponível em: <http://www.kidney.org/professionals/doqi/kdoqi/toc.htm>.
  22. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;**62**:245-52.

## Valor do índice de risco cardiovascular na detecção de doença aterosclerótica determinada pela ultra-sonografia dos vasos supra-aórticos

### *Value of cardiovascular risk index for the detection of atherosclerotic disease determined by Duplex scan of supra-aortic vessels*

Natanael Vilela MORAIS<sup>1</sup>, Raul D. Santos FILHO<sup>2</sup>, Jeane M. TSUTSUI<sup>3</sup>, Sérgio A. de OLIVEIRA<sup>4</sup>, Protásio L. da LUZ<sup>5</sup>, José A.F. RAMIRES<sup>6</sup>, Wilson MATHIAS JR<sup>7</sup>

#### RESUMO

A detecção não invasiva de doença aterosclerótica pela ultra-sonografia tradicionalmente é feita pelo Duplex em território das artérias carótidas, não havendo relatos anteriores de avaliação no tronco braquiocéfálico (TBC). **Objetivo:** Estudar a correlação entre a presença de doença aterosclerótica determinada pelo Duplex dos vasos supra-aórticos com os escores de risco de Framingham e a prevalência de síndrome metabólica. **Métodos:** Estudamos 577 pacientes submetidos ao Duplex de artérias carótidas e TBC com transdutor setorial 5.0 e linear 7.5MHz. Os escores de risco de Framingham (graduado em baixo, intermediário e alto) e a síndrome metabólica foram determinados pelos critérios ATP III. **Resultados:** Ausência de placas ocorreu em 38% dos pacientes. Doença aterosclerótica foi detectada somente nas artérias carótidas em 11%, TBC em 16%, artérias carótidas +TBC em 28% e 7% com TBC não visível. A média etária foi superior nos pacientes com placas em relação aos sem placas (SP) (53, 62, 61 e 68 anos para SP, artérias carótidas, TBC e artérias carótidas +TBC;  $p<0,01$ ). Não houve diferença entre artérias carótidas e TBC ( $p<0,05$ ). Em relação aos pacientes sem placas, as medianas dos escores de risco de Framingham (%) foram superiores nos portadores de placa (10, 17, 14 e 17 para sem placas, artérias carótidas, TBC e artérias carótidas +TBC [ $p<0,001$  versus sem placas]). Contudo, os escores de risco de Framingham não diferenciaram os pacientes com placas nas artérias carótidas, TBC, e artérias carótidas +TBC ( $p<0,05$ ). Além disso, a % de pacientes com risco médio e alto não diferiu entre os portadores de doença aterosclerótica embora tenha sido superior em relação aos SP (87%, 73%, 71% versus 48% para artérias carótidas +TBC, TBC, artérias carótidas e sem placas,  $p<0,01$  versus sem placas). A incidência de síndrome metabólica foi maior nos pacientes com placas no TBC e artérias carótidas +TBC quando comparado aos sem placas (55% e 56%, respectivamente, versus 33% nos SP  $p<0,01$ ). Não houve diferença na prevalência de síndrome metabólica entre pacientes com placas nas artérias carótidas e sem placas (44% versus 33%,  $p=0,15$ ). **Conclusão:** As placas em TBC podem estar presentes na ausência de placas em artérias carótidas. Os fatores de risco não nos permitiram diferenciar pacientes com doença aterosclerótica subclínica nas artérias carótidas e no TBC. Este fato sugere que a pesquisa de placas no TBC possa complementar a avaliação de risco baseada em parâmetros clínicos e pesquisa de doença aterosclerótica nas artérias carótidas.

**Descritores:** Aterosclerose, ultra-sonografia, artérias carótidas, tronco braquiocéfálico.

#### SUMMARY

**Abstract:** Non-invasive detection of atherosclerotic disease by Duplex scan is traditionally performed in carotid arteries. The value of detecting atherosclerotic plaques in brachiocephalic trunk (BCT) using this technique is not described. **Objective:** To determine the correlation between atherosclerotic disease detected by Duplex scan in the territory of supra-aortic vessels with the Framingham risk score and prevalence of metabolic syndrome. **Methods:** We studied 577 patients who underwent Duplex scan of both carotid arteries and BCT territories using sectorial (5 MHz) and linear (7.5 MHz) transducers. Framingham risk score (graded in low, intermediate and high-risk groups) and metabolic syndrome were defined according to already established criteria (ATP III). **Results:** In 38% of patients there was no detection of plaques at carotid arteries or BCT (No Plaque group). BCT was not visible in 7% of patients. Atherosclerotic disease was detected exclusively at carotid arteries in 11% of patients,

#### Instituição:

- Clínica de Diagnóstico Cardiovascular de Boa Esperança (MG)  
- Instituto do Coração (INCOR)- HCFMUSP

#### Correspondência:

Wilson Mathias Junior  
Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44. CEP: 05403-900 - São Paulo, Brasil - Telefone:(011) 3069-5646 - Fax:(011) 3069-5646  
E-mail: wmathias@incor.usp.br

Recebido em: 19/07/2007 - Aceito em: 05/09/2007

- 1 - Pós-Graduando em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Diretor da Clínica de Diagnóstico Cardiovascular de Boa Esperança (MG).
- 2 - Professor Livre-Docente de Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Diretor do Serviço de Dislipidemias do InCor.
- 3 - Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Supervisora do Serviço de Ecocardiografia- InCor.
- 4 - Professor Titular da Disciplina de Cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).
- 5 - Professor Livre-Docente de Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Diretor Clínico do InCor.
- 6 - Professor Titular da Disciplina de Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).
- 7 - Professor Livre-Docente de Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Diretor do Serviço de Ecocardiografia do InCor.

at BCT in 16%, and at carotid arteries +BCT in 28%. Mean age of patients was higher in patients with than without plaques (53, 62, 61 and 68 years in the groups No Plaque, carotid arteries, BCT and carotid arteries +BCT;  $p < 0.01$  versus No Plaque). There was no difference between carotid arteries and BCT ( $p < 0.05$ ). Median values of Framingham risk score was higher in patients with than without plaques (10%, 17%, 14% and 17% for No Plaques, carotid arteries, BCT and carotid arteries +BCT [ $p < 0.001$  versus No plaque]). However, Framingham risk score was not different between the groups carotid arteries, BCT and carotid arteries +BCT. The percentage of patients at intermediate and high risk by Framingham risk score did not differ between patients with plaques in different territories, although it was higher when compared to the group No Plaque (87%, 73%, 71% versus 48% for carotid arteries +BCT, BCT, carotid arteries and No Plaque respectively;  $p < 0.01$ ). The prevalence of metabolic syndrome was higher in patients with plaques at BCT and carotid arteries +BCT (55% and 56% versus 33% No Plaque;  $p < 0.01$ ). No difference was observed in prevalence of metabolic syndrome between patients with atherosclerotic disease at carotid arteries and No Plaque (44% versus 33%;  $p = 0.15$ ). **Conclusion:** Plaques at BCT can be found even in the absence of plaques at carotid arteries. Risk factors did not differentiate patients with sub clinical atherosclerotic disease and plaques at BCT. Therefore, the detection of atherosclerotic disease at BCT may potentially add information to the risk score based on clinical parameters and detection of plaques at carotid arteries.

**Key Words:** Atherosclerosis; Ultrasonography; carotid arteries; brachiocephalic trunk.

## Introdução

A ultra-sonografia com Doppler tem sido utilizada como método de avaliação na pesquisa de insuficiência coronária, notadamente em pacientes com idade avançada, em que a doença muitas vezes se manifesta de forma subclínica. De acordo com as últimas recomendações da American Heart Association, a avaliação não invasiva deve ser realizada em todos os homens assintomáticos com idade entre 45 e 75 anos, e mulheres assintomáticas com idade entre 55-75 anos para a detecção de aterosclerose subclínica<sup>1</sup>. A detecção não invasiva de doença aterosclerótica pela ultra-sonografia com Doppler tradicionalmente é feita em território das artérias carótidas. Esta investigação pode ser realizada pela medida da espessura íntima-média e detecção de placas nas artérias carótidas, não havendo relatos anteriores de avaliação no tronco bráquio-cefálico (TBC). De forma “casual” observamos a presença de placa ateromatosa em segmento distal de TBC, próximo à origem da artéria subclávia direita, em pacientes com suspeita de doença aterosclerótica. O presente protocolo foi desenhado com o objetivo de estudar a correlação entre a presença de doença aterosclerótica determinada pelo Duplex dos vasos supra-aórticos com os escores de risco de Framingham e a prevalência de síndrome metabólica.

## Métodos

No período de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 estudamos 577 pacientes (51% homens) com média etária de 60 anos, sem diagnóstico prévio de doença aterosclerótica. Os pacientes foram encaminhados para avaliação cardiovascular. Todos foram submetidos ao Duplex de artérias carótidas e TBC. Todos os estudos foram realizados utilizando o aparelho disponível comercialmente AU3 - Advanced Ultrasonography, model 7050 (Florense, Italy), por um único ultra-sonografista experiente. As artérias carótidas foram avaliadas com transdutor linear de 7,5/10 MHz, nos planos longitudinal e transversal, e as imagens foram digitalizadas para análise posterior<sup>2</sup>.

Para análise do TBC, a janela ecográfica utilizada foi a supraesternal, abordagem supraclavicular pela incisura esternal, com o transdutor acompanhando o trajeto da artéria subclávia e o sistema carotídeo direito sendo obtido imagens com boa qualidade técnica (*Figura 1*). Como o TBC apresenta seu maior segmento em porção intratorácica dificultando seu acesso pelo transdutor linear habitual de carótidas, para a sua análise foi utilizado o transdutor setorial de 5,0/7,5MHz por apresentar um maior ângulo de insonação. Consideramos placa ateromatosa acúmulo de material ecogênico projetando para a luz arterial com deformidade e

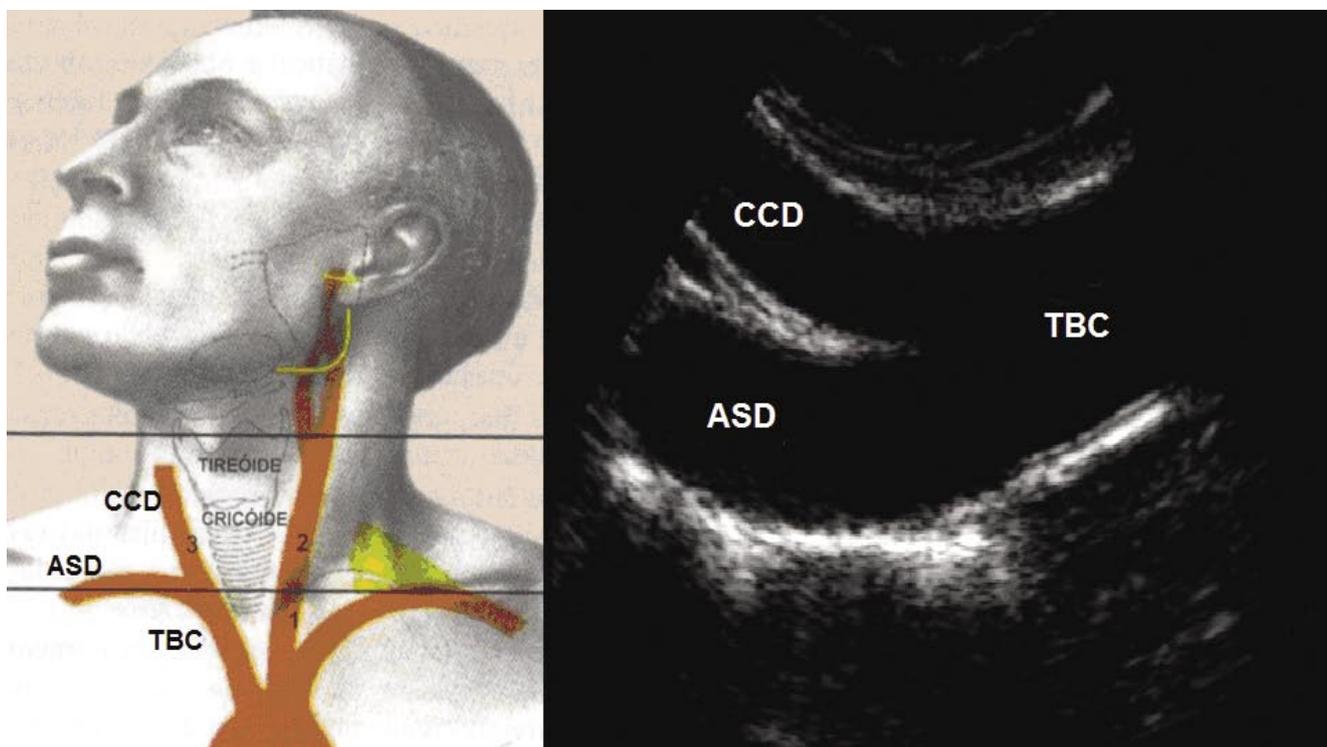


Figura 1 - Ilustração esquemática do tronco bráquio-cefálico (TBC), artéria subclávia direita (ASD) e carótida comum direita (CCD).

perda da reflexão intimal causando significativo espessamento localizado da íntima-média (Figura 2).

O escore de risco de Framingham que avalia o risco de infarto do miocárdio, morte coronariana e angina em 10 anos, foi graduado em risco absoluto baixo quando menor que 10%, intermediário entre 10% e 20% e alto risco quando maior ou igual a 20%. O estabelecimento do escore foi feito por meio de soma de pontos analisando variáveis como: idade, pressão arterial, presença de diabetes melito, tabagismo, níveis de colesterol total e HDL-C para homens e mulheres, separadamente<sup>3</sup>. Síndrome metabólica foi determinada pelos critérios do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)<sup>4</sup> listados na (Tabela 1), pela combinação de pelo menos três componentes.

### Análise estatística

Na análise dos resultados, utilizamos o programa Graphpad InStat, versão 3.05. Os dados gerais foram apresentados como média para as variáveis quantitativas e números de casos e percentuais para variáveis categóricas. O teste qui-quadrado (X<sup>2</sup>) foi realizado para comparação entre os grupos. Consideramos resultados estatisticamente significativos se  $p < 0,05$ .

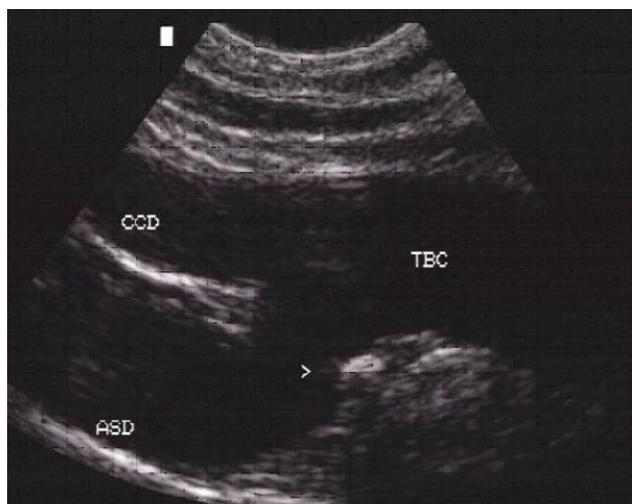


Figura 2 - Placa de ateroma em tronco bráquio-cefálico próximo à origem da artéria subclávia direita. ASD = artéria subclávia direita, CCD = carótida comum direita, TBC = tronco bráquio-cefálico.

### Resultados

As características clínicas dos 577 pacientes do estudo estão descritas na (Tabela 2). Ausência de placas ocorreu em 220 (38%) pacientes. Doença aterosclerótica foi detectada somente nas artérias carótidas em 61 (11%), somente no TBC em 93 (16%), e nas artérias carótidas e TBC em 164 (28%) pacientes. Em 39 (7%) pacientes o TBC não foi adequadamente visibilizado. As características clínicas separadas por grupos estão na (Tabe-

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	>150 mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão Arterial	>130 mm Hg ou >85 mm Hg
Glicemia de jejum	>110 mg/dL

Tabela 1 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III

la 3). A distribuição de pacientes com síndrome metabólica e escore de risco de Framingham nos diferentes grupos está descrita na (Tabela 4).

A média etária foi maior nos pacientes com placas do que nos sem placas (SP). A média etária foi 53, 62, 61 e 68 anos para pacientes sem placas, pacientes com placas nas artérias carótidas, artérias carótidas e TBC e TBC, respectivamente (p<0,01 versus sem placas). Não houve diferença entre a média etária dos pacientes com placas nas artérias carótidas e TBC (p<0,05).

Em relação aos pacientes sem placas, as medianas dos escores de risco de Framingham foram superiores nos portadores de doença aterosclerótica. As medianas dos escores de risco de Framingham foram 10%, 17%, 14% e 17% para pacientes sem placas, pacientes com placas nas artérias carótidas (AC), artérias carótidas e TBC e TBC, respectivamente (p<0,001 versus sem placas). Contudo os escores de risco de Framingham não diferenciaram os pacientes com placas nas artérias carótidas, pacientes com placas no TBC e pacientes com placas no TBC+AC (p<0,05). Além disso, a porcentagem de pacientes com risco médio e alto não diferiu entre os portadores de doença aterosclerótica embora tenha sido superior em relação aos pacientes sem placas. As porcentagens de pacientes com risco médio e alto foram de 87%, 73% , 71% e 48% para pacientes com placas em artérias carótidas+TBC,

Característica	(n=577)
Idade (anos)	60
IMC (Kg/m2)	27,9
Sexo masculino	50%
Tabagismo	188 (33%)
Dislipidemia	352 (61%)
Hipertensão arterial sistêmica	325 (56%)
Diabetes melito	70 (12%)
História familiar para DAC	190 (33%)
Obesidade (IMC≥30 Kg/m²)	176 (31%)
Sobrepeso (IMC≥25 Kg/m²)	422 (73%)
Síndrome metabólica	265 (46%)

Tabela 2 - Dados clínicos e demográficos da população geral DAC = doença arterial coronária; IMC = índice de massa corpórea

Característica	SP	AC	TBC	AC+TBC
Sexo Masculino	52%	59%	54%	45%
Tabagismo	29%	43%	30%	22%
Hipertensão Arterial	41%	57%	58%	70%
Diabetes Melito	6%	10%	11%	18%
História Familiar DAC	27%	38%	41%	34%
Obesidade	24%	15%	29%	23%
Sobrepeso	66%	57%	66%	62%
Sedentarismo	46%	52%	61%	59%

Tabela 3 - Dados clínicos e demográficos expressos em percentual por grupos AC = artérias carótidas; AC + TBC = artérias carótidas e tronco braqu岸o-cefálico; DAC = doença arterial coronária; TBC = tronco braqu岸o-cefálico; SP: sem placas.

	SP	AC	TBC	AC+TBC
ERF	10%	17%	14%	17%
SM	33%	44%	55%	56%

Tabela 4 - Escore de risco de Framingham (ERF) expressos em mediana e percentagem de pacientes com síndrome metabólica (SM) AC = artérias carótidas; AC + TBC = artérias carótidas e tronco braqu岸o-cefálico; SP: sem placas; TBC = tronco braqu岸o-cefálico.

TBC, artérias carótidas e sem placas, respectivamente (p<0,01 versus sem placas).

A incidência de síndrome metabólica foi maior nos pacientes com placas no TBC (55%) e artérias carótidas +TBC (56%) quando comparado aos sem placas (33%) (p<0,01 entre os grupos com placas e sem placas). Não houve diferença na prevalência de síndrome metabólica entre pacientes com pla-

cas nas artérias carótidas e nos pacientes sem placas (44% versus 33%,  $p=0,15$ ) (Tabela 4).

## Discussão

A detecção não invasiva de doença aterosclerótica tem surgido como um fator adicional aos fatores de risco de doença cardiovascular convencionais na tentativa de aumentar a sensibilidade na estratificação de risco de pacientes com potencial para desenvolver eventos cardiovasculares e que necessitam de estratégias preventivas mais agressivas. O Duplex de carótidas tem sido tradicionalmente utilizado para avaliar a presença de obstrução vascular no contexto de doença cerebrovascular sintomática ou em pacientes assintomáticos com sopro carotídeo. Mais recentemente, a ultra-sonografia de carótidas tem apresentado papel importante para determinação do índice de espessura íntima-média, e detecção de placa não obstrutiva para determinar pacientes com maior risco de apresentar eventos cardiovasculares<sup>1</sup>. Das modalidades de imagem utilizadas para auxiliar na estratificação de risco, a ultra-sonografia de carótidas é a única largamente acessível, de baixo custo, portátil, e sem risco. Aterosclerose carotídea tem um alto valor preditivo negativo em pacientes com teste ergométrico negativo ou naqueles estratificados em baixo risco<sup>2</sup>. Embora a ultra-sonografia de artérias carótidas seja amplamente difundida, o valor da detecção de placas na região do TBC não está determinado. O presente estudo demonstra que pacientes com placa aterosclerótica apenas no TBC podem apresentar escores de risco de Framingham e incidência de síndrome metabólica semelhantes aos pacientes com placas nas artérias carótidas. Vários estudos longitudinais envolvendo grande número de pacientes em diferentes países avaliaram a relação entre a espessura íntima-média em repouso e/ou presença de placas ateroscleróticas discretas com eventos cardiovasculares subsequentes. Esses estudos demonstraram um maior risco de infarto miocárdico em pacientes que apresentam placas focais em comparação com pacientes com espessura íntima-média aumentada<sup>5</sup>. A medida do complexo íntima-média necessita programa computacional especializado, de alto custo e

de critérios técnicos rígidos na sua execução. Por outro lado, já foi demonstrado que o critério de placa focal é mais reprodutível que o espessamento da íntima-média<sup>6</sup>. Por esse motivo, utilizamos em nosso estudo somente o critério de placa focal para caracterizar aterosclerose. Da mesma forma, a escolha do transdutor setorial nos pareceu a mais adequada por se adaptar melhor à região supraclavicular e em virtude da facilidade com que este pode ser manuseado para avaliação das variações anatômicas e tortuosidades inerentes a esse segmento arterial.

O ATP III identificou seis componentes da síndrome metabólica que estão relacionados com doença cardiovascular: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, aumento da pressão sangüínea, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico.

Os fatores de risco para doença arterial coronária nem sempre são suficientes para prever indivíduos com maior chance de eventos. Entretanto, após o apoio pelo NCEP ATP-III<sup>4</sup>, o escore de risco de Framingham<sup>3</sup> tem sido amplamente utilizado pelos clínicos para quantificar o risco absoluto de eventos cardiovasculares para um determinado indivíduo. Embora o escore de risco de Framingham forneça uma abordagem lógica para a estratificação de risco, a má classificação é freqüente, comprovada pelo fato de que até 70% dos pacientes com início precoce de doença cardiovascular não encontram critérios indicativos de necessidade de terapia com agentes hipolipemiantes e foram retrospectivamente classificados em baixo risco como demonstrado em estudo recente<sup>7</sup>.

Para identificar tais indivíduos com um baixo escore de risco de Framingham, mas com risco aumentado de evento cardiovascular antes que o mesmo ocorra, a cardiologia preventiva é mandatória. Portanto, como discutido na V Conferência de prevenção cardiovascular da American Heart Association<sup>8</sup>, ferramentas diagnósticas capazes de melhorar a avaliação de risco cardiovascular além dos fatores de risco já conhecidos são necessárias<sup>9</sup>. Neste estudo, utilizando a ultra-sonografia de carótidas e TBC encontramos 11% de pacientes com aterosclerose classificados em baixo risco pelo escore de risco de Framingham e 19% em risco in-

termediário, ou seja, 30% da população estudada classificada de forma inadequada.

### Conclusão

As placas em TBC podem estar presentes na ausência de placas em artérias carótidas. Os fatores

de risco não nos permitiram diferenciar pacientes com doença aterosclerótica subclínica nas artérias carótidas e no TBC. Este fato sugere que a pesquisa de placas no TBC possa complementar a avaliação de risco baseada em parâmetros clínicos e pesquisa de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas.

### Referências

1. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006;**98**:2H-15H.
2. Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SI, Schamper AM, Mathiason MA, Perlock PA, et al. Carotid ultrasound for risk clarification in young to middle-aged adults undergoing elective coronary angiography. *Am J Hypertens.* 2006;**19**:1256-61.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;**97**:1837-47.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;**106**:3143-421.
5. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;**19**:943-54.
6. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromso Study. *Stroke.* 1997;**28**:2201-7.
7. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol.* 2003;**41**:1475-9.
8. Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation.* 2000;**101**:111-6.
9. Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation.* 2001;**104**:1863-7.