



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

PABLO MARINO CORRÊA NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL MICROVASCULAR EM ADULTOS COM
CARDIOPATIA CONGÊNITA

Rio de Janeiro

2017

PABLO MARINO CORRÊA NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL MICROVASCULAR EM ADULTOS COM
CARDIOPATIA CONGÊNITA

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares, do
Instituto Nacional de Cardiologia,
como requisito à obtenção do título de
Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Vera Tibiriçá

Coorientador: Dr. Daniel Arkader Kopiler

Rio de Janeiro

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

N244a Nascimento, Pablo Marino Corrêa

Avaliação da função endotelial microvascular em adultos com cardiopatia congênita / Pablo Marino Corrêa nascimento. – Rio de Janeiro, 2017.

70 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Cardiovasculares)
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Cardiopatia Congênita 2. Microcirculação Cutânea 3. Reatividade Microvascular 4. Função endotelial I. Título.

CDU – 616.1

PABLO MARINO CORRÊA NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL MICROVASCULAR EM ADULTOS COM
CARDIOPATIA CONGÊNITA

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares, do
Instituto Nacional de Cardiologia,
como requisito à obtenção do título de
Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em

Prof.^a Dr.^a Andrea Rocha de Lorenzo
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr.^a Tatiana Tavares da Silva
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr.^a Juliana Pereira Borges
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

DEDICATÓRIA

Dedicado, como tudo e como sempre, para aquele que é a minha inspiração:
Felipe, meu filho querido e que me dá muita alegria!

AGRADECIMENTOS

Aos amigos e familiares.

Aos voluntários.

Aos orientadores.

À coordenadora do curso, Dr.^a Andrea Rocha de Lorenzo, pelo apoio, disponibilidade e incentivo.

Aos professores do curso, especialmente Helena Cramer Veiga Rey, Marcelo Goulart Correia, Tatiana Tavares da Silva e Tereza Cristina Felipe Guimarães.

A todos os meus professores, desde a educação infantil.

Aos colegas de turma.

Aos que vieram antes e foram fundamentais na minha trajetória profissional: Drs. Claudia Lucia Barros de Castro, Claudio Gil Soares de Araújo, Daniel Arkader Kopiler, Fernando Cesar de Castro e Souza, José Antonio Caldas Teixeira e Salvador Manoel Serra.

À equipe do Serviço de Reabilitação Cardíaca do Instituto Nacional de Cardiologia.

À equipe do Centro de Cardiologia do Exercício do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro.

À equipe da Clínica Fitcenter/Fitlabor.

Aos que contribuíram diretamente com este trabalho: Maria Carolina Terra Cola, Maria Eulalia Thebit Pfeiffer, Andreia Cunha Avila, Angélica Bösiger, Gabriella de Oliveira Lopes, Márcio Marinho Gonzalez, Jessica Ribeiro Andrade e Viviana Ugenti.

RESUMO

A cardiopatia congênita em adultos compartilha algumas características com a insuficiência cardíaca (IC), como intolerância ao esforço, ineficiência ventilatória, ativação inflamatória e neuro-hormonal, arritmias cardíacas e fibrose miocárdica. A disfunção endotelial também integra a fisiopatologia da IC, mesmo nas fases iniciais, e associa-se com prognóstico desfavorável. O objetivo primário do presente trabalho foi investigar se adultos com cardiopatia congênita apresentam disfunção endotelial microvascular cutânea. Os objetivos secundários foram descrever o comportamento das variáveis hemodinâmicas, metabólicas e ventilatórias ao exercício nestes pacientes, assim como comparar as respostas microcirculatórias dos pacientes com maior e menor capacidade funcional. Para tanto, 31 adultos com cardiopatia congênita realizaram inicialmente um Teste Cardiopulmonar de Exercício. Em seguida, a reatividade microvascular cutânea foi avaliada nestes pacientes e em 29 controles saudáveis, pareados por idade ($p=0,0781$) e sexo ($p=0,7997$), utilizando um sistema de fluxometria *laser speckle* combinado com iontoforese de substâncias vasoativas (acetilcolina e nitroprussiato de sódio), assim como hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO). Os pacientes apresentaram consumo de oxigênio ($V'O_2$) correspondendo a $44,86 \pm 18,01\%$ do previsto no pico do esforço e $36,92 \pm 12,93\%$ do $V'O_2$ máximo previsto no limar anaeróbico, inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) de $1,49 \pm 0,89$ ($61,43 \pm 26,63\%$ do previsto), pulso de oxigênio de $58,90 \pm 22,24\%$ do previsto e aumento da pressão arterial sistólica de $31,42 \pm 21,60$ mmHg). O fluxo sanguíneo basal e a área sob a curva em resposta à acetilcolina foram de $0,3200 \pm 0,01951$ APU/mmHg *versus* $0,2224 \pm 0,01377$ APU/mmHg ($p<0,0001$) e 22500 ± 1086 APU/s *versus* 19331 ± 1078 APU/s ($p=0,0431$) nos pacientes e controles, respectivamente. Em resposta ao nitroprussiato de sódio, a amplitude da CVC foi de $0,3103 \pm 0,03043$ APU/mmHg nos controles e $0,1850 \pm 0,02480$ APU/mmHg nos pacientes ($p=0,0031$). Não houve diferença entre pacientes e controles em resposta à HRPO, com pico e amplitude da CVC, respectivamente: $0,7855 \pm 0,03382$ APU/mmHg *versus* $0,7586 \pm 0,03435$ APU/mmHg ($p=0,5797$) e $0,4435 \pm 0,02792$ APU/mmHg *versus* $0,4800 \pm 0,02957$ APU/mmHg ($p=0,3734$). O fluxo basal dos pacientes com $V'O_2$ pico abaixo de $16,0$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ foi de $0,3800 \pm 0,03147$ APU/mmHg e o de indivíduos com $V'O_2$ pico acima deste valor foi de $0,2741 \pm 0,01764$ APU/mmHg ($p=0,0046$). Concluindo, os adultos com cardiopatia congênita

do presente trabalho apresentaram reduzida condição aeróbia, ineficiência ventilatória para o consumo de oxigênio e reduzida resposta inotrópica durante o esforço, caracterizada por pulso de oxigênio reduzido e resposta deprimida da pressão arterial sistólica. Estes indivíduos, entretanto, não apresentaram disfunção endotelial da microcirculação cutânea. Ao contrário, apresentaram fluxo sanguíneo basal mais elevado e resposta vasodilatadora mantida ao estímulo com acetilcolina, em comparação aos voluntários saudáveis. Os pacientes com menor capacidade funcional apresentaram fluxo basal microvascular mais acentuado quando comparados com aqueles com maior capacidade funcional.

Palavras-chave: cardiopatia congênita; microcirculação cutânea; reatividade microvascular; função endotelial; teste cardiopulmonar de exercício.

ABSTRACT

Congenital heart disease in adults shares some features with heart failure (HF), including exercise intolerance, ventilatory inefficiency, inflammatory and neurohormonal activation, cardiac arrhythmias and myocardial fibrosis. Endothelial dysfunction is also a component of the pathophysiology of HF, even in the early stages, and is associated with a worse prognosis. The primary objective of the current study was to investigate whether adults with congenital heart disease present cutaneous microvascular endothelial dysfunction. The secondary objectives were to report the behavior of hemodynamic, metabolic and ventilatory responses to exercise in these patients, as well as to compare the microcirculatory responses of patients with higher and lower functional capacity. For this purpose, 31 adults with congenital heart disease initially performed a Cardiopulmonary Exercise Test. The cutaneous microvascular reactivity was then evaluated in these patients and in 29 healthy controls, matched for age ($p=0.0781$) and sex ($p=0.7997$) with a speckle laser contrast imaging system coupled with iontophoresis of vasoactive substances (acetylcholine and sodium nitroprusside), as well as post-occlusive reactive hyperemia (PORH). The patients presented peak oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) corresponding to $44.86 \pm 18.01\%$ of predicted and $\dot{V}O_2$ at the anaerobic threshold of $36.92 \pm 12.93\%$ of the maximal predicted $\dot{V}O_2$, oxygen uptake efficiency slope (OUES) of 1.49 ± 0.89 ($61.43 \pm 26.63\%$ of predicted), oxygen pulse of $58.90 \pm 22.24\%$ of predicted and systolic blood pressure increase of 31.42 ± 21.60 mmHg). Basal blood flow and area under the curve in response to acetylcholine were 0.3200 ± 0.01951 APU/mmHg versus 0.2224 ± 0.01377 APU/mmHg ($p < 0.0001$) and 22500 ± 1086 APU/s versus 19331 ± 1078 APU/s ($p=0.0431$) in patients and controls, respectively. In response to sodium nitroprusside, the CVC amplitude was 0.3103 ± 0.03043 APU/mmHg in the controls and 0.1850 ± 0.02480 APU/mmHg in the patients ($p=0.0031$). There was no difference between patients and controls in response to HRPO, with peak and CVC amplitude, respectively: 0.7855 ± 0.03382 APU/mmHg versus 0.7586 ± 0.03435 APU/mmHg ($p=0.5797$) and 0.4435 ± 0.02792 APU/mmHg versus 0.448 ± 0.02957 APU/mmHg ($p=0.3734$). The basal blood flow of patients with peak $\dot{V}O_2$ below $16.0 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ was 0.3800 ± 0.03147 APU/mmHg and that of subjects with peak $\dot{V}O_2$ above this value was 0.2741 ± 0.01764 APU/mmHg ($p=0.0046$). In conclusion, the adults with congenital heart disease of the current

study presented reduced aerobic power, ventilatory inefficiency for oxygen consumption and limited inotropic response to exercise, characterized by reduced oxygen pulse and reduced increase in systolic blood pressure. These individuals, however, did not present endothelial dysfunction of cutaneous microcirculation. Actually, these patients presented greater basal blood flow than healthy controls and also a similar vasodilatory response to the acetylcholine iontophoresis. Patients with a lower functional capacity presented a greater microvascular basal blood flow than subjects with higher functional capacity.

Keywords: heart defects, congenital; cutaneous microcirculation; microvascular reactivity; endothelial function; cardiopulmonary exercise test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sistema de fluxometria <i>laser speckle</i> cutâneo acoplado à microiontoforese de substâncias vasoativas	27
Figura 2 - Registro representativo do efeito vasodilatador dependente de endotélio na microcirculação cutânea	28
Figura 3 - CVC basal	35
Figura 4 - Área sob a curva em resposta à iontoforese de acetilcolina	36
Figura 5 - Amplitude da CVC em resposta à iontoforese de acetilcolina	36
Figura 6 - Pico da CVC em resposta à iontoforese de acetilcolina	37
Figura 7 - Curva dose-resposta da CVC à iontoforese de acetilcolina	37
Figura 8 - Pico da CVC em resposta à hiperemia reativa pós-oclusiva	38
Figura 9 - Amplitude da CVC em resposta à hiperemia reativa pós-oclusiva	38
Figura 10 - Área sob a curva em resposta à iontoforese de nitroprussiato de sódio	39
Figura 11 - Amplitude da CVC em resposta à iontoforese de nitroprussiato de sódio	40
Figura 12 - Pico da CVC em resposta à iontoforese de nitroprussiato de sódio	40
Figura 13 - Curva dose-resposta da CVC à iontoforese de nitroprussiato de sódio	41
Figura 14 - CVC basal de acordo com as classes funcionais de Weber.....	42
Figura 15 - Área sob a curva em resposta à iontoforese de acetilcolina de acordo com as classes funcionais de Weber.	42
Figura 16 - Área sob a curva em resposta à iontoforese de acetilcolina de acordo com o sexo	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes	31
Tabela 2 - Medicamentos utilizados.....	32
Tabela 3 - Resultados do Teste Cardiopulmonar de Exercício.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
ANP	Peptídeo natriurético atrial
APU	<i>Arbitrary perfusion units</i> ou unidades arbitrárias de perfusão
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CVC	Condutância vascular cutânea
DP	Desvio-padrão
FC	Frequência cardíaca
FC _{max}	Frequência cardíaca máxima
FC _{recup}	Variação da frequência cardíaca, do pico do esforço ao primeiro minuto da recuperação
FC _{rep}	Frequência cardíaca no repouso
FC _{res}	Reserva da frequência cardíaca - variação da frequência cardíaca, do repouso ao pico do esforço
FC ₁	Frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação
FLD	Fluxometria <i>laser doppler</i>
HRPO	Hiperemia reativa pós-oclusiva
IC	Insuficiência cardíaca
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
LA	Consumo de oxigênio no limiar anaeróbio
LSCI	<i>Laser speckle contrast imaging</i> ou fluxometria <i>laser speckle</i> por imagens
NPS	Nitroprussiato de sódio
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

OUES	<i>Oxygen uptake efficiency slope</i> ou inclinação da eficiência do consumo de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PAS _{delta}	Varição da pressão arterial sistólica, do repouso ao pico do esforço
PAS _{max}	Pressão arterial sistólica máxima
PC	Potência circulatória
PuO ₂	Pulso de oxigênio
PV	Potência ventilatória
R	Razão de troca respiratória
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
T ½ V'O ₂	Cinética de oxigênio na recuperação
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCPE	Teste cardiopulmonar de exercício
VE _{max}	Ventilação do pico do esforço
Vent _{res}	Reserva ventilatória estimada
V'E/V'CO ₂	Equivalente ventilatório de gás carbônico
vs	<i>versus</i>
VVM	Ventilação voluntária máxima
V'O ₂ pico	Consumo de oxigênio do pico do exercício

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVOS	21
3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO	21
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	21
4. MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1. AMOSTRA	22
4.2. DESENHO	22
4.3. ASPECTOS BIOÉTICOS	22
4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	22
4.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	22
4.6. TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO.....	23
4.7. REATIVIDADE MICROVASCULAR CUTÂNEA.....	25
4.8. DOSAGEM DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP)	28
4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
5. RESULTADOS	30
5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MEDICAMENTOS	30
5.2. TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO.....	32
5.3. REATIVIDADE MICROVASCULAR CUTÂNEA.....	35
6. DISCUSSÃO	44
6.1. TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO.....	44
6.2. REATIVIDADE MICROVASCULAR CUTÂNEA.....	49

7. LIMITAÇÕES	56
8. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60
ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	67

1. INTRODUÇÃO

Cardiopatias congênitas são definidas como anormalidades na estrutura cardíaca presentes no nascimento e que podem envolver o interior das paredes cardíacas, as valvas cardíacas ou as artérias e veias que transportam o sangue para o coração ou deste órgão para o restante do corpo (1).

A cardiopatia congênita tem uma incidência de oito para cada 1.000 nascidos vivos (1) e uma prevalência estimada em mais de 1.000.000 de adultos nos Estados Unidos (1, 2). A prevalência da cardiopatia congênita em adultos vem aumentando ao longo das últimas cinco décadas em virtude da expressiva evolução no tratamento destas patologias durante a infância (3). Estes indivíduos, entretanto, quando comparados aos saudáveis da mesma faixa etária, apresentam menor capacidade funcional (4-7) e maiores morbidade e mortalidade (8-14).

O modo mais preciso de quantificar a capacidade funcional e intolerância ao esforço é pela medida direta do consumo de oxigênio do pico do exercício ($V'O_2$ pico), obtida exclusivamente com a realização de um Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE). Valores reduzidos do $V'O_2$ pico, além de expressarem um grau mais acentuado de limitação funcional, implicam em um prognóstico adverso, principalmente na insuficiência cardíaca (IC) (15), mas também em outras condições clínicas, entre as quais a cardiopatia congênita em adultos (8-11).

Outro aspecto importante é o fato de, graças a um longo histórico de autolimitação, muitos pacientes com cardiopatia congênita superestimarem a própria condição física, de tal forma que mesmo indivíduos assintomáticos, que se consideram em classe funcional I da *New York Heart Association* (NYHA), apresentam $V'O_2$ pico inferior aos saudáveis de igual faixa etária, demonstrando dissociação entre a análise subjetiva e a medida objetiva da capacidade de exercício nesta população (9). A reduzida condição aeróbia dos adultos com cardiopatia congênita frequentemente equivale à de indivíduos com IC por outras etiologias (9).

A síndrome de IC, a propósito, é uma complicação comum em adultos com cardiopatia congênita, caracterizada não apenas por intolerância ao esforço e reduzida condição aeróbia, conforme o comentado, mas também por: disfunção ventricular, esquerda ou direita (16); arritmias cardíacas (17); fibrose miocárdica

(18); ineficiência ventilatória (3, 11, 19); aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (20); e ativação neuro-hormonal, com aumento concomitante dos níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP), peptídeo natriurético atrial (ANP), endotelina, norepinefrina, renina e aldosterona (21).

A fibrose miocárdica nos adultos com cardiopatia congênita está diretamente relacionada à presença de disfunção ventricular e é comparável à de indivíduos com insuficiência cardíaca por outras causas, sendo mais frequente nos pacientes cianóticos ou naqueles com ventrículo direito sistêmico (18).

A ineficiência ventilatória para eliminação de gás carbônico, demonstrada no TCPE pelo aumento da inclinação do equivalente ventilatório de gás carbônico ($V'E/V'CO_2$ slope), constitui-se no principal preditor de sobrevida nesta população de adultos com cardiopatia congênita (13). O $V'E/V'CO_2$ slope encontra-se mais elevado nos pacientes cianóticos, embora tenha se revelado um marcador de prognóstico desfavorável somente nos indivíduos acianóticos (13). Adultos com cardiopatia congênita apresentam também evidência de ineficiência ventilatória, não apenas para a eliminação de gás carbônico, como também para o consumo de oxigênio, com redução da inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) (3, 19).

A ativação neuro-hormonal, condição bastante característica da IC, é encontrada mesmo em cardiopatas congênitos assintomáticos, porém é mais acentuada quanto maiores forem a classe funcional ou o grau de disfunção ventricular (20).

A IC merece considerável atenção no cenário da cardiopatia congênita em adultos, não apenas por ser relativamente prevalente, mas principalmente por se destacar como a principal causa de mortalidade cardiovascular neste grupo de indivíduos (22). Especificamente, as condições que mais usualmente evoluem com IC são a circulação de Fontan (anastomose cavopulmonar total), a tetralogia de Fallot (estenose pulmonar, comunicação interventricular, hipertrofia ventricular direita e dextroposição da aorta) e a transposição das grandes artérias quando tratada com o procedimento de Mustard, com razão de chances, respectivamente, de 7,21, 4,65 e 3,83 (23).

Entre as alterações fisiopatológicas descritas na IC, uma das mais importantes é a disfunção endotelial, presente mesmo nos estágios iniciais da síndrome (24).

Pacientes com IC e disfunção endotelial usualmente apresentam-se com classe funcional mais elevada (25) e evoluem com prognóstico desfavorável (25, 26). A associação de disfunção endotelial com pior classe funcional, assim como a correlação descrita entre a melhora da função endotelial e o aumento do $V'O_2$ pico, obtidos ambos como consequência do treinamento aeróbio (27), sugerem ainda que a disfunção endotelial contribua como um possível mecanismo da intolerância ao esforço nos pacientes com IC (28).

Do mesmo modo, pesquisas mais recentes indicam que pacientes com IC apresentam também comprometimento da função endotelial da microcirculação cutânea (29-31). A disfunção endotelial microvascular periférica, quando presente, igualmente se associa com um prognóstico menos favorável, com aumento da mortalidade cardiovascular e das internações hospitalares por IC descompensada (32).

Ao contrário, no contexto da cardiopatia congênita, os estudos que investigaram as alterações da função endotelial foram poucos e encontraram resultados conflitantes, alguns demonstrando disfunção endotelial nestes pacientes (33-37), enquanto outros não confirmaram esta condição (38-41).

Por outro lado, com relação à função endotelial da microcirculação de adultos com cardiopatia congênita, a literatura é ainda mais escassa. Utilizando a tonometria arterial periférica como método de avaliação da função endotelial microvascular, Radke et al. não encontraram diferença entre pacientes com coarctação da aorta e controles saudáveis (38), enquanto Lambert et al., ao contrário, constataram disfunção endotelial microcirculatória em indivíduos com circulação de Fontan (36). Brili et al. e Oeschlin et al., usando como técnica a pletismografia de oclusão venosa, descreveram a presença de disfunção endotelial microvascular em pacientes com, respectivamente, coarctação da aorta (33) e cardiopatia congênita cianótica (35).

A microcirculação cutânea, mais especificamente, foi investigada em apenas um estudo em indivíduos com cardiopatia congênita. Este trabalho, porém, foi realizado em crianças e adolescentes, e não adultos, e avaliou somente o fluxo sanguíneo basal, sem realizar testes para a avaliação da reatividade vascular, tais como a hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) ou infusão de acetilcolina (ACh) (42).

Diante do exposto, a hipótese do presente trabalho é a de que adultos com cardiopatia congênita apresentam, do mesmo modo que pacientes com IC, disfunção endotelial da microcirculação.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que a cardiopatia congênita compartilha algumas características com a IC por outras etiologias, a avaliação da disfunção endotelial em adultos com cardiopatia congênita torna-se particularmente relevante. Caso confirmada a sua presença, estes indivíduos poderiam beneficiar-se, a exemplo dos pacientes com IC, com estratégias terapêuticas, quer farmacológicas (43, 44) quer não farmacológicas (45), destinadas a melhorar a função endotelial.

Entre as terapias não farmacológicas, o treinamento com exercícios físicos poderia, tal como ocorre na IC (45), revelar-se uma alternativa bastante interessante, principalmente porque os medicamentos comumente usados com sucesso na IC não se revelaram igualmente eficazes nos ensaios clínicos conduzidos na cardiopatia congênita (46-48), sobretudo por não terem sido capazes de melhorar a função ventricular ou a capacidade de exercício nesta população em particular.

Por fim, a presença de disfunção endotelial microvascular poderia permitir identificar adultos com cardiopatia congênita e prognóstico mais desfavorável, assim como acontece na IC, condição em que se encontra associada com maior morbimortalidade (32).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar a função endotelial microvascular sistêmica de adultos com cardiopatia congênita.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever o grau de limitação funcional, assim como o comportamento das variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas ao exercício em adultos com cardiopatia congênita.
- Comparar a função endotelial microvascular sistêmica dos adultos com cardiopatia congênita com menor capacidade funcional com aquelas de pacientes com maior capacidade funcional, objetivamente determinada pela medida direta do $V'O_2$ pico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. AMOSTRA

Trinta e um adultos (mais de 18 anos) com cardiopatia congênita, acianótica ou cianótica, tratados clinicamente, cirurgicamente ou por via percutânea, e 29 voluntários saudáveis (grupo controle).

Os adultos com cardiopatia congênita foram recrutados entre abril de 2016 e agosto de 2017, provenientes das seguintes instituições: Instituto Nacional de Cardiologia (18 pacientes), Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (11 pacientes) e Hospital Federal dos Servidores do Estado (dois pacientes).

O grupo controle foi originário de um estudo anterior do nosso grupo de pesquisa (49).

4.2. DESENHO

Estudo transversal observacional comparando adultos com cardiopatia congênita com indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo.

4.3. ASPECTOS BIOÉTICOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia (CEP/INC) sob o número 47563315.2.0000.5272.

Os pacientes foram informados da natureza do estudo e assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo CEP/INC (TCLE, Anexo 1). Foram respeitadas as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), a Declaração dos Direitos de Helsinque (versão de outubro de 2013) e a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Adultos com cardiopatia congênita, acianótica ou cianótica, tratados clinicamente, cirurgicamente ou por intervenção percutânea.

4.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Menores de 18 anos.

- Recusa em assinar o TCLE.
- Diagnóstico de *diabetes mellitus*.
- Contraindicação para a realização do Teste de Exercício, conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC): embolia pulmonar; enfermidade aguda, febril ou grave; limitação física ou psicológica; intoxicação medicamentosa; distúrbios hidroeletrólíticos ou metabólicos não corrigidos (50).

4.6. TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

A fim de caracterização da amostra, principalmente no que concerne à gravidade e repercussão clínica das diferentes patologias, os pacientes realizaram TCPE para avaliação da capacidade funcional (ou condição aeróbia) e das respostas hemodinâmicas, metabólicas e ventilatórias ao exercício. Os voluntários do grupo controle não realizaram o TCPE.

Foi realizado um teste de exercício máximo em esteira rolante, limitado por sintomas (fadiga ou dispneia), com protocolo de rampa e duração prevista entre oito e 12 minutos. Os pacientes foram encorajados a prosseguir o esforço até atingir a exaustão. A duração mínima da recuperação foi de seis minutos e o primeiro minuto desta fase foi padronizado com velocidade de 1,5 mph e inclinação de 2,5%, tal como o estudo original que definiu como marcador de mau prognóstico uma redução igual ou inferior a 12 batimentos por minuto entre a frequência cardíaca (FC) do pico do exercício e aquela obtida no primeiro minuto da recuperação (51).

A esteira utilizada foi da marca Inbrasport acoplada a um computador com *software* Elite da Micromed. Os pacientes foram preparados com tricotomia na região torácica, quando necessário, e fricção de gaze com álcool para retirada da camada de gordura da pele, visando obter melhor qualidade do registro. Foram utilizados 11 eletrodos correspondendo a 13 derivações: DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6, MC5. A pressão arterial foi aferida com o esfigmomanômetro aneroide Riester *big ben* (Riester, Alemanha) no repouso, a cada dois minutos durante o esforço progressivo e na recuperação.

Para a medida dos gases, os pacientes tiveram o nariz vedado por um clipe e utilizaram um bocal com coletor de saliva acoplado a um pneumotacógrafo, este por

sua vez conectado a um transdutor para análise dos gases, modelo VO₂₀₀₀ (MedGraphics), ligado a um computador com o software Ergo PC Elite, responsável pela leitura e medida dos dados, utilizando as médias obtidas a cada intervalo de 20 segundos. A temperatura da sala de exames foi mantida entre 18 e 22°C e a umidade entre 40 e 60%. A pressão atmosférica foi verificada pelo analisador de gases antes de cada exame.

O V'O₂ pico foi considerado o maior valor identificado nos últimos 20 segundos de exercício ou na primeira medida da recuperação. O consumo de oxigênio no limiar anaeróbio (LA) foi identificado pelo método dos equivalentes ventilatórios, sendo considerado 40% do V'O₂ máximo previsto como o valor normal de referência (52). O V'E/V'CO₂ *slope* foi calculado ao longo de todo o exercício.

Os pacientes foram classificados, conforme Weber et al., em quatro classes, de acordo com os valores do V'O₂ pico medido: A - acima de 20,0 mL.kg⁻¹.min⁻¹; B - entre 16,0 e 20,0 mL.kg⁻¹.min⁻¹; C - entre 10,0 e 15,9 mL.kg⁻¹.min⁻¹; D - abaixo de 10,0 mL.kg⁻¹.min⁻¹ (53).

Os seguintes parâmetros foram analisados no TCPE:

- Tolerância ao esforço e condição aeróbia.
 - Consumo máximo de oxigênio relativo (V'O₂ pico), tanto em percentual do V'O₂ máximo previsto, calculado pela equação de predição de Jones e Campbell (54), quanto em mL.kg⁻¹.min⁻¹.
 - Consumo de oxigênio no limiar anaeróbio (LA), em mL.kg⁻¹.min⁻¹ e em percentual do V'O₂ máximo previsto.

- Eficiência ventilatória.
 - Inclinação da relação entre a ventilação e a produção de gás carbônico: V'E/V'CO₂ *slope*.
 - OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio, em valor absoluto e em percentual do previsto, conforme Hollenberg e Tager (55).

- Razão de troca respiratória (R) - quociente entre a produção de gás carbônico e o consumo de oxigênio (V'CO₂/V'O₂).

- Cinética do oxigênio na recuperação ($T_{1/2} V'O_2$) - tempo em que o $V'O_2$ leva para atingir 50% do seu valor de pico, em segundos.
- Pressão arterial sistólica máxima (PAS_{max}), em mmHg.
- PAS_{delta} - variação da pressão arterial sistólica (PAS), do repouso ao pico do esforço, definida pela equação: $PAS_{max} - PAS$ do repouso, em mmHg.
- Frequência cardíaca de repouso (FC_{rep}), em bpm.
- Frequência cardíaca máxima (FC_{max}), em bpm.
- Reserva da frequência cardíaca (FC_{res}) - variação da FC, do repouso ao pico do esforço, definida pela equação: $FC_{max} - FC_{rep}$, em bpm.
- Índice cronotrópico - proporção entre a reserva da FC obtida e a estimada, definida pela equação: $FC_{res}/(220 - idade - FC_{rep})$.
- Queda da FC no primeiro minuto da recuperação (FC_{recup}) - diferença entre a FC máxima e a do primeiro minuto da recuperação (FC_1), definida pela equação: $(FC_{max} - FC_1)$, em bpm.
- Pulso de oxigênio do pico do esforço (PuO_2) - determinado pela equação $V'O_2$ pico/ FC_{max} , em mL/bpm e em percentual do previsto.
- Potência circulatória (PC) - determinada pela equação: $V'O_2$ pico x PAS_{max} , em mmHg.mL O_2 .kg $^{-1}$.min $^{-1}$.
- Potência ventilatória (PV) - determinada pela equação: $PAS_{max}/(V'E/V'CO_2$ slope), em mmHg.
- Reserva ventilatória estimada ($Vent_{res}$) - determinada pela equação: $[1 - (VE_{max}/VVM)]$, sendo VE_{max} a ventilação do pico do esforço, registrada no TCPE, e VVM a ventilação mandatória máxima prevista.

4.7. REATIVIDADE MICROVASCULAR CUTÂNEA

Os testes da microcirculação foram realizados após repouso de 20 minutos, com os pacientes na posição supina, em ambiente com temperatura controlada ($23 \pm 1^{\circ}C$) e aproximadamente 60 minutos após um leve desjejum. A reatividade microvascular dependente do endotélio foi avaliada através de um sistema de fluxometria *laser speckle* por imagens (*laser speckle contrast imaging*, LSCI), recentemente padronizado e validado (56) (Figuras 1 e 2), com comprimento de onda de 785 nm (PeriCam PSI system, Perimed, Suécia), e combinado com iontoforese de ACh para a medida contínua e não invasiva das mudanças da perfusão microvascular cutânea

(em unidades arbitrárias de perfusão, APU). Para a análise da reatividade microvascular cutânea independente do endotélio, foi utilizado o mesmo sistema, porém combinado com a iontoforese de nitroprussiato de sódio (NPS).

O sinal emitido pelo *laser speckle* é proporcional ao número e a velocidade das células sanguíneas em movimento nos microvasos superficiais da pele (capilares e arteríolas terminais). O feixe de raios *laser* que ilumina a pele é refletido pelas células em movimento e gera um sinal, correlacionado, de maneira linear, com o fluxo de hemácias.

A taxa de aquisição das imagens foi de oito imagens por segundo, e a distância entre a origem do *laser* e a superfície da pele foi estabelecida em 20 cm, conforme recomendação do manual do fabricante. As imagens foram analisadas através de um *software* do fabricante (PIM-Soft, Perimed).

Dois locais da pele da superfície ventral do antebraço, separados por cinco centímetros, foram aleatoriamente escolhidos para o registro do fluxo cutâneo. Áreas com pigmentação, excesso de pelos, vasos sanguíneos visíveis ou qualquer tipo de lesão foram evitadas, e os dois eletrodos de microiontoforese foram colados com adesivos dupla face, fornecidos pelo fabricante (LI 611, Perimed). Foram examinadas três áreas de medida (regiões circulares de interesse) de aproximadamente 80 mm². Duas destas áreas localizavam-se no interior da área do eletrodo (para as medidas relativas à ACh e ao NPS) e a terceira foi colocada adjacente ao eletrodo (para as medidas de HRPO). Um coxim amortecedor a vácuo (um tipo de almofada especialmente construída, preenchida com espuma de poliuretano, e que pode se moldar a qualquer formato desejado pela criação de um vácuo; AB Germa, Suécia) foi utilizado para reduzir possíveis artefatos no registro, provocados pelo movimento do membro superior.

Após o registro por cinco minutos do fluxo sanguíneo microvascular basal, a iontoforese com ACh 2% w/v ou NPS 2% w/v (Sigma Chemical Co., EUA) foi realizada através de um sistema microfarmacológico (PF 751 Perilont USB Power Supply, Perimed) com correntes anódicas (ACh) ou catódicas (NPS) de intensidades crescentes de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 µA, aplicadas durante 10 segundos, e separadas entre si por intervalos de 60 segundos. As cargas totais foram de 0,3, 0,6, 0,9, 1,2, 1,5, 1,8 mC, respectivamente. O eletrodo neutro, para dispersão de

corrente, foi instalado 15 cm acima dos eletrodos de infusão. Cabe ressaltar que o protocolo não incluiu a administração de drogas injetáveis, ficando as substâncias supracitadas em contato apenas com a epiderme dos pacientes.

Para os testes de HRPO, a oclusão da artéria braquial foi realizada através de manguito pneumático inflado em pressão suprassistólica (50 mmHg acima da pressão sistólica dos pacientes) durante 3 minutos. Após a liberação do manguito, foi medido o fluxo cutâneo máximo.

A pressão arterial (sistólica, diastólica e média) e a FC foram obtidas através de aparelho oscilométrico automático (Dinamap PRO 100, General Electric) com manguito de tamanho apropriado.

As medidas do fluxo sanguíneo cutâneo foram divididas pela pressão arterial média para fornecer a condutância vascular cutânea (CVC), em APU/mmHg.

Os seguintes parâmetros foram avaliados: área sob a curva, em APU/s; pico da CVC, em APU/mmHg; amplitude (ou aumento) da CVC, em APU/mmHg, e definido pela diferença entre o pico da CVC e a CVC basal.



Figura 1: Sistema de fluxometria *laser speckle* cutâneo acoplado à microiontoforese de substâncias vasoativas. Na técnica de iontoforese, uma corrente elétrica de baixa intensidade carrega íons de substâncias vasodilatadoras através da pele íntegra, resultando em aumento do fluxo sanguíneo microcirculatório e da perfusão tecidual.

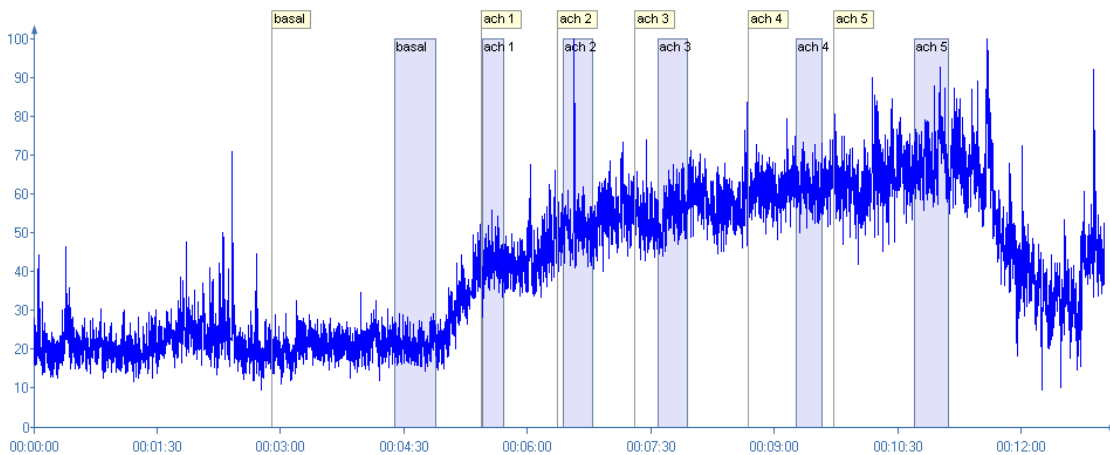


Figura 2: Registro representativo do efeito vasodilatador dependente de endotélio observado na microcirculação cutânea de indivíduos jovens e saudáveis, utilizando a metodologia descrita acima.

4.8. DOSAGEM DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B

Foi utilizado o ensaio ARCHITET BNP (Abbott, EUA), um imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência para a determinação quantitativa do peptídeo natriurético tipo B (BNP) humano em plasma humano em EDTA no ARCHITET iSystem (Abbott, EUA). Trata-se de um imunoenensaio em dois passos utilizando anticorpos monoclonais específicos para o BNP humano, e cuja detecção é realizada por quimioluminescência. Níveis inferiores a 100 pg/ml foram adotados como os valores de referência para a normalidade.

A dosagem do BNP foi realizada porque este biomarcador é secretado em resposta ao aumento das pressões de enchimento do miocárdio (57), refletindo o grau de comprometimento ventricular, com indicação já bem estabelecida no diagnóstico e avaliação prognóstica da IC (57, 58), bem como papel emergente na estratificação de indivíduos assintomáticos sob risco futuro de desenvolver IC (59).

4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio-padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil). A normalidade da distribuição da amostra foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk. Comparações entre grupos foram realizadas usando o teste-t

de Student não pareado e bicaudal (distribuição normal) ou o teste de Mann-Whitney (distribuição sem normalidade). O teste exato de Fisher foi utilizado na comparação de variáveis categóricas. A hipótese nula foi rejeitada com $p < 0,05$. Para a análise das curvas de ACh utilizou-se ANOVA com medidas repetidas, seguida do teste de comparações múltiplas de Newman-Keuls (dados paramétricos). Para a análise das curvas de NPS utilizou-se o teste de Friedman, seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn (dados não paramétricos). O pacote estatístico utilizado foi o *Prism*, versão 5.0 (*GraphPad Software Inc. La Jolla, CA, USA*).

Os pacientes foram selecionados por amostra de conveniência, tendo sido analisados todos os encaminhados que preenchessem os critérios de inclusão e que não apresentassem critérios de exclusão.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MEDICAMENTOS

Foram avaliados 31 adultos com cardiopatia congênita, com idade de 34,0 (22,0-48,0) anos, dos quais 17 mulheres (54,84%) e 14 homens (45,16%) (Tabela 1). O grupo controle foi formado por 29 voluntários saudáveis com idade de 41,5 (34,75-44,0) anos ($p=0,0781$ vs pacientes), sendo 17 indivíduos do sexo feminino e 12 do sexo masculino ($p=0,7997$ vs pacientes).

A patologia mais frequente da amostra foi a tetralogia de Fallot, com nove indivíduos (29,03%) (Tabela 1). Foram analisados 27 pacientes acianóticos (87,09%) e quatro cianóticos (12,91%) (Tabela 1). Vinte e quatro pacientes apresentavam passado de tratamento cirúrgico (77,42%), um paciente (3,22%) havia sido submetido unicamente a tratamento percutâneo e os seis pacientes restantes (19,36%) estavam em tratamento clínico, sem relato de qualquer procedimento intervencionista prévio. Considerando a avaliação exclusivamente subjetiva da classe funcional, de acordo com a NYHA, 19 pacientes (61,30%) apresentavam-se em classe funcional I, enquanto seis pacientes estavam na classe funcional II (19,35%) e outros seis na classe funcional III (19,35%). Nenhum paciente da amostra se encontrava na classe funcional IV.

A dosagem do BNP esteve disponível, por problemas operacionais, em 25 dos 31 pacientes (80,64%). O BNP encontrado foi de $95,30 \pm 131,87$ pg/ml. Em sete destes 25 pacientes (28,0%) o BNP foi superior a 100 pg/ml (Tabela 1).

Os medicamentos mais comumente usados foram os betabloqueadores, em 19 pacientes (61,29%) (Tabela 2). Sildenafil foi utilizado por cinco pacientes (16,13%).

As comorbidades associadas mais frequentes foram: hipertensão arterial sistêmica em três pacientes (9,67%), dislipidemia em dois pacientes (6,45%), doença arterial coronariana em um paciente (3,22%) e hipotireoidismo em um paciente (3,22%).

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes.

Características	n	%
Sexo feminino/masculino	17/14	54,84/45,16
Idade, mediana (intervalo interquartil)	34,0 (22,0-48,0)	-
Acianóticos/cianóticos	27/4	87,09/12,91
BNP (pg/ml, média ± DP)	95,30 ± 131,87	-
BNP >100 pg/ml	7	28,0
Diagnóstico principal		
Tetralogia de Fallot	9	29,03
Ventrículo único	4	12,90
CIV	3	9,67
Ebstein	2	6,45
CIA	2	6,45
TGA	2	6,45
Miocárdio não compactado	1	3,22
Insuficiência Tricúspide	1	3,22
Estenose tricúspide	1	3,22
Estenose pulmonar	1	3,22
Coarctação da aorta	1	3,22
Truncus arteriosus	1	3,22
TGA cc	1	3,22
DSAV total	1	3,22
Síndrome de ALCAPA	1	3,22

BNP: peptídeo natriurético tipo B, CIV: comunicação interventricular, CIA: comunicação interatrial, TGA: transposição das grandes artérias, TGA_{cc}: transposição das grandes artérias congenitamente corrigida, DSAV: defeito do septo atrioventricular total, ALCAPA: origem anômala da artéria coronária esquerda da artéria pulmonar.

Tabela 2: Medicamentos utilizados.

Medicamentos	n	%
Betabloqueador	19	61,29
Diurético	15	48,38
IECA	12	38,71
BRA	8	25,81
Varfarin	7	22,58
Sildenafil	5	16,13
Ácido fólico	4	12,90
Sulfato ferroso	4	12,90
AAS	3	9,68
Levotiroxina	3	9,68
Digoxina	2	6,45
Amiodarona	2	6,45
Anlodipina	2	6,45
Estatina	2	6,45
Alopurinol	2	6,45
Prednisona	1	3,22
Trimetazidina	1	3,22
Metformin	1	3,22

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II, AAS: ácido acetilsalicílico.

5.2. TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

Os pacientes realizaram TCPE para caracterização da condição aeróbia, grau da limitação funcional e estimativa da gravidade clínica. Os resultados dos parâmetros do TCPE encontram-se na Tabela 3.

O tempo de exercício foi de $9,18 \pm 3,57$ minutos, caracterizando a duração da rampa como adequada.

A avaliação da classe funcional dos pacientes através do $V'O_2$ pico, conforme a classificação de Weber (53), distribuiu-se da seguinte forma: classe A - oito indivíduos (25,81%), classe B - nove indivíduos (29,03%), classe C - oito indivíduos (25,81%), classe D - seis indivíduos (19,35%).

O LA não pôde ser identificado em oito dos 31 pacientes (25,81%).

Conforme os critérios da SBC, a prevalência de incompetência cronotrópica e disfunção autonômica parassimpática na amostra foi de 44,44% e 22,22%, respectivamente (50), assim como o reduzido incremento da PAS durante o exercício progressivo caracterizou resposta deprimida da PAS (50).

Por impossibilidade de análise da FC, os pacientes com marcapasso definitivo (três pacientes) e fibrilação atrial (um paciente) foram excluídos da avaliação do PuO_2 , da resposta cronotrópica (FC_{res} e índice cronotrópico) e da modulação autonômica parassimpática (FC_{recup}).

Tabela 3: Resultados do Teste Cardiopulmonar de Exercício

Parâmetro	n	Média ± DP
V'O ₂ pico, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	31	19,13 ± 10,33
V'O ₂ pico, % do previsto	31	44,86 ± 18,01
LA, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	23	15,16 ± 6,78
LA, % do V'O ₂ máximo previsto	23	36,92 ± 12,93
V'E/V'CO ₂ slope	31	27,02 ± 9,81
OUES	30	1,49 ± 0,89
OUES, % do previsto	30	61,43 ± 26,63
T ½ V'O ₂ , segundos	30	122,20 ± 38,60
R	31	1,21 ± 0,26
PuO ₂ , mL/batimento	27	8,70 ± 3,77
PuO ₂ , % do previsto	27	58,90 ± 22,24
PuO ₂ nos acianóticos, mL/batimento	23	9,14 ± 3,82
PuO ₂ nos acianóticos, % do previsto	23	60,86 ± 23,32
PAS _{max} , mmHg	31	145,22 ± 26,58
PAS _{delta} , mmHg	31	31,42 ± 21,60
FC _{rep} , bpm	31	76,34 ± 13,43
FC _{max} , bpm	31	143,10 ± 37,36
FC _{res} , bpm	27	69,11 ± 33,54
Índice cronotrópico	27	0,64 ± 0,30
FC _{recup} , bpm	27	23,52 ± 15,56
PC, mmHg.mLO ₂ .kg ⁻¹ .min ⁻¹	31	2890,40 ± 1919,30
PV, mmHg	31	5,90 ± 2,04
Vent _{res} , %	31	68,16 ± 11,76

V'O₂ pico: consumo de oxigênio do pico do exercício, LA: consumo de oxigênio no limiar anaeróbio, V'E/V'CO₂ slope: inclinação do equivalente ventilatório de gás carbônico, OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio, T ½ V'O₂: cinética do oxigênio na recuperação, R: razão de troca respiratória, PuO₂: pulso de oxigênio do pico do esforço, PAS_{max}: pressão arterial sistólica máxima, PAS_{delta}: variação da pressão arterial sistólica, do repouso ao pico do esforço, FC_{rep}: frequência cardíaca de repouso, FC_{max}: frequência cardíaca máxima, FC_{res}: reserva da frequência cardíaca, FC_{recup}: variação da frequência cardíaca, do pico do esforço ao primeiro minuto da recuperação, PC: potência circulatória, PV: potência ventilatória, Vent_{res}: reserva ventilatória estimada.

5.3. REATIVIDADE MICROVASCULAR CUTÂNEA

A CVC basal encontrada foi de $0,3200 \pm 0,01951$ APU/mmHg nos pacientes e $0,2224 \pm 0,01377$ APU/mmHg nos controles ($p < 0,0001$) (Figura 3).

Em resposta à ACh, a área sob a curva encontrada foi de 22500 ± 1086 APU/s nos pacientes e 19331 ± 1078 APU/s nos controles ($p = 0,0431$) (Figura 4), enquanto a amplitude da CVC foi de $0,3361 \pm 0,03131$ APU/mmHg nos pacientes e $0,3928 \pm 0,02689$ APU/mmHg nos controles ($p = 0,1779$) (Figura 5), e o pico da CVC foi de $0,6565 \pm 0,03585$ APU/mmHg nos pacientes e $0,6090 \pm 0,03542$ APU/mmHg nos controles ($p = 0,3507$) (Figura 6).

As respostas às doses progressivas de ACh nos pacientes e controles, partindo do basal, podem ser observadas na Figura 7. Podemos perceber que as curvas são praticamente paralelas, sendo a maior diferença entre os grupos encontrada justamente no fluxo basal, e mantendo significância estatística até a dose de $90 \mu\text{A}$. Com relação ao basal, houve diferença estatisticamente significativa a partir de $60 \mu\text{A}$ nos pacientes e já a partir de $30 \mu\text{A}$ nos controles saudáveis.

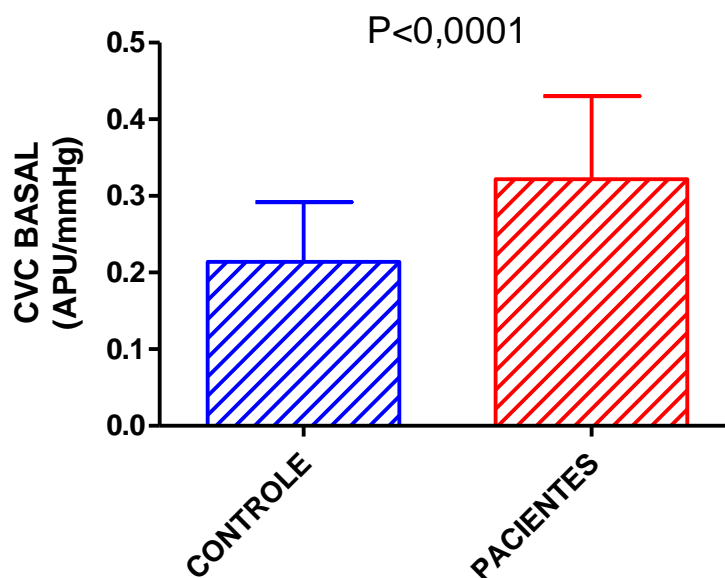


Figura 3: CVC basal.

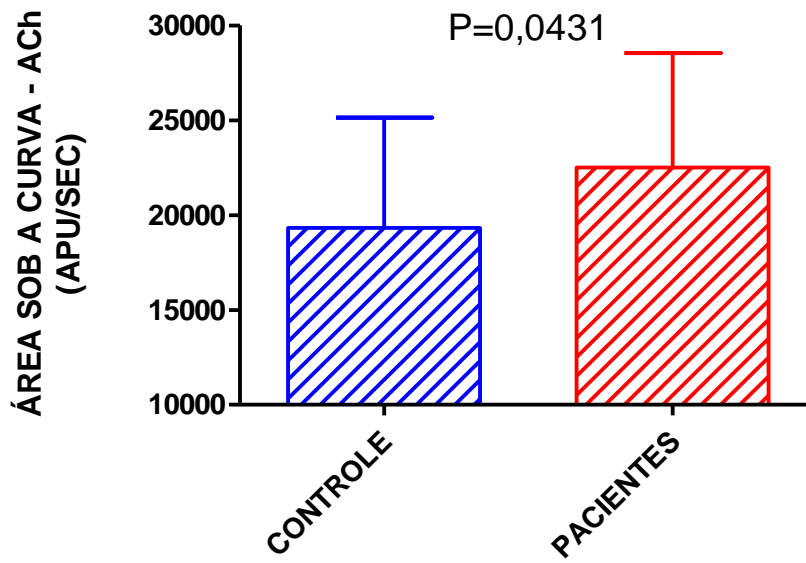


Figura 4: Área sob a curva em resposta à iontoforese de acetilcolina.

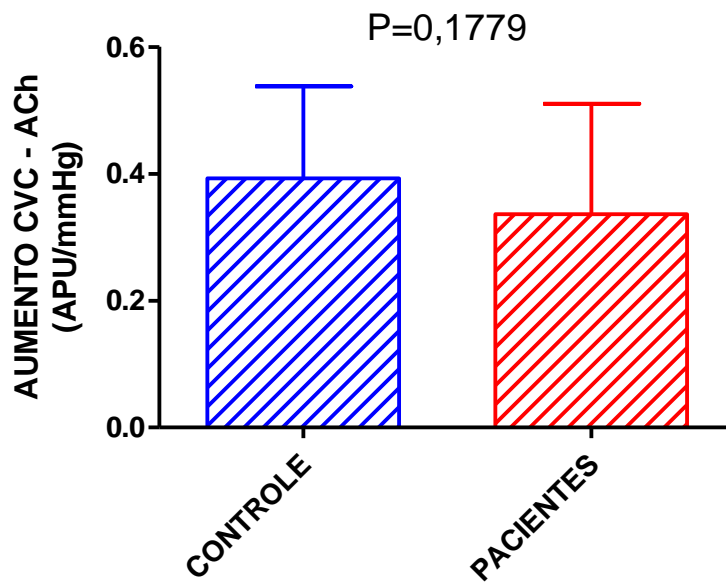


Figura 5: Amplitude da CVC em resposta à iontoforese de acetilcolina.

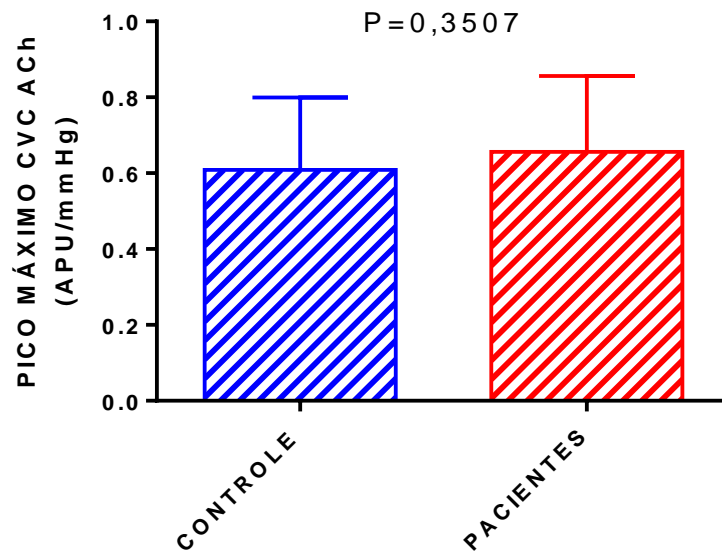


Figura 6: Pico da CVC em resposta à iontoforese de acetilcolina.

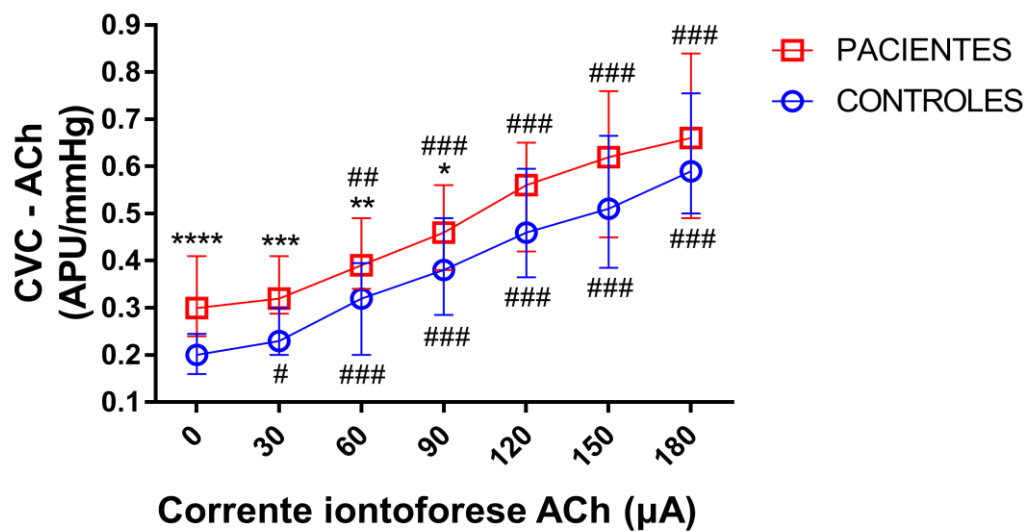


Figura 7: Curva dose-resposta da CVC à iontoforese de acetilcolina.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$: pacientes vs controles.

$p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$: dose vs basal.

Em resposta à HRPO, o pico da CVC foi de $0,7855 \pm 0,03382$ APU/mmHg nos pacientes e $0,7586 \pm 0,03435$ APU/mmHg nos controles ($p=0,5797$) (Figura 8),

enquanto a amplitude da CVC foi de $0,4435 \pm 0,02792$ APU/mmHg nos pacientes e $0,4800 \pm 0,02957$ APU/mmHg nos controles ($p=0,3734$) (Figura 9).

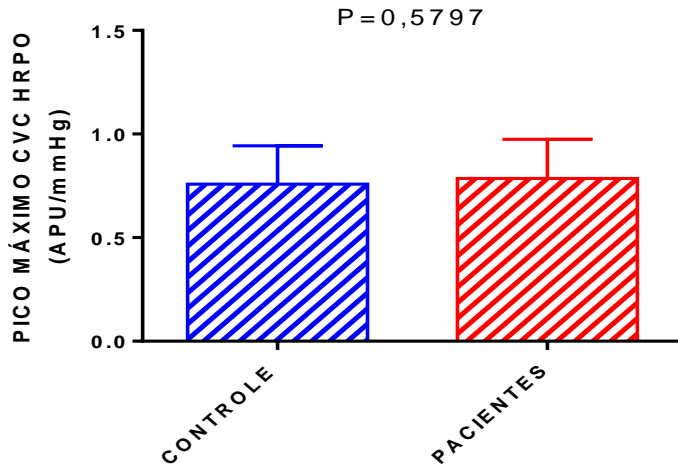


Figura 8: Pico da CVC em resposta à hiperemia reativa pós-oclusiva.

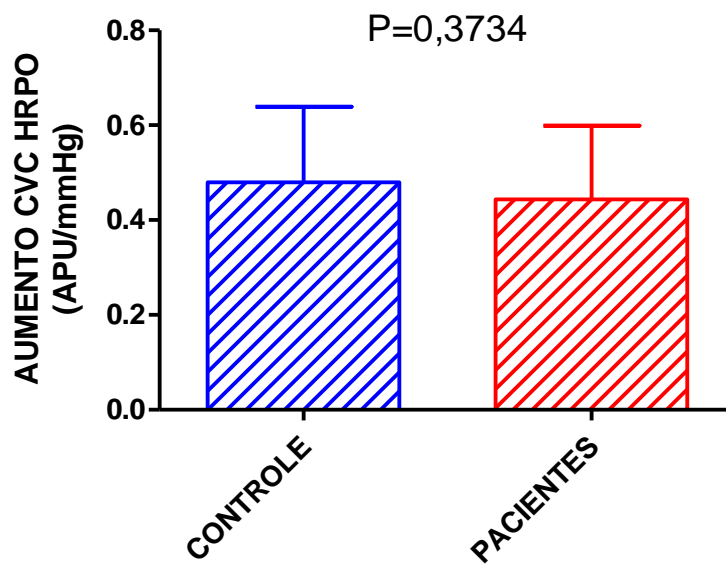


Figura 9: Amplitude da CVC em resposta à hiperemia reativa pós-oclusiva.

As respostas à iontoforese de NPS estiveram disponíveis, por questões operacionais, em apenas 24 pacientes (77,42%).

A área sob a curva ao estímulo com NPS foi de $17810 \pm 943,1$ APU/s nos pacientes e $15760 \pm 892,9$ APU/s nos controles ($p=0,1219$) (Figura 10), enquanto a amplitude da CVC foi de $0,1850 \pm 0,02480$ APU/mmHg nos pacientes e $0,3103 \pm 0,03043$ APU/mmHg nos controles ($p=0,0031$) (Figura 11), e o pico da CVC foi de $0,4650$ ($0,3750-0,6075$) APU/mmHg nos pacientes e $0,5100$ ($0,3900-0,6750$) APU/mmHg nos controles ($p=0,5857$) (Figura 12).

As respostas às doses progressivas de NPS, partindo do basal, podem ser observadas na Figura 13. Assim como na curva em resposta à ACh, a diferença entre os grupos, já presente no fluxo basal, permaneceu até a dose de $90 \mu\text{A}$. Com relação ao basal, houve diferença estatisticamente significativa a partir de $120 \mu\text{A}$, tanto nos pacientes quanto nos controles saudáveis.

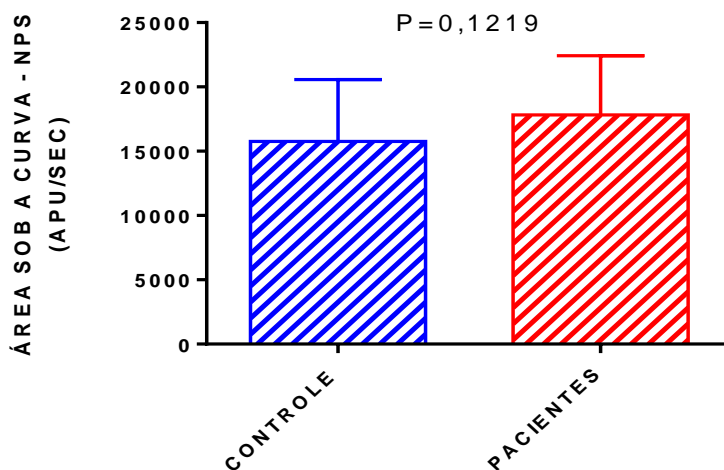


Figura 10: Área sob a curva em resposta à iontoforese de nitroprussiato de sódio.

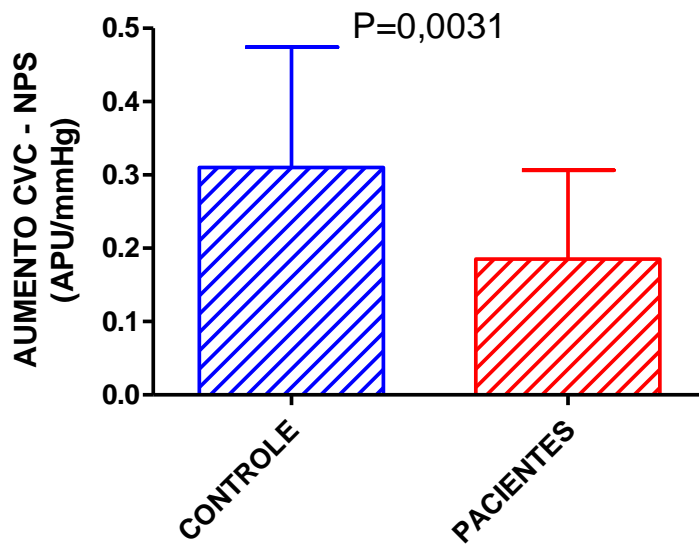


Figura 11: Amplitude da CVC em resposta à iontoforese de nitroprussiato de sódio

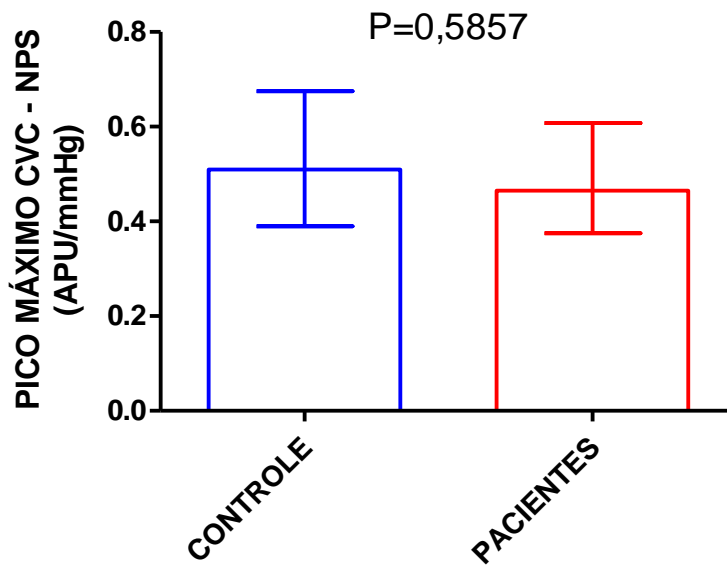


Figura 12: Pico da CVC em resposta à iontoforese de nitroprussiato de sódio.

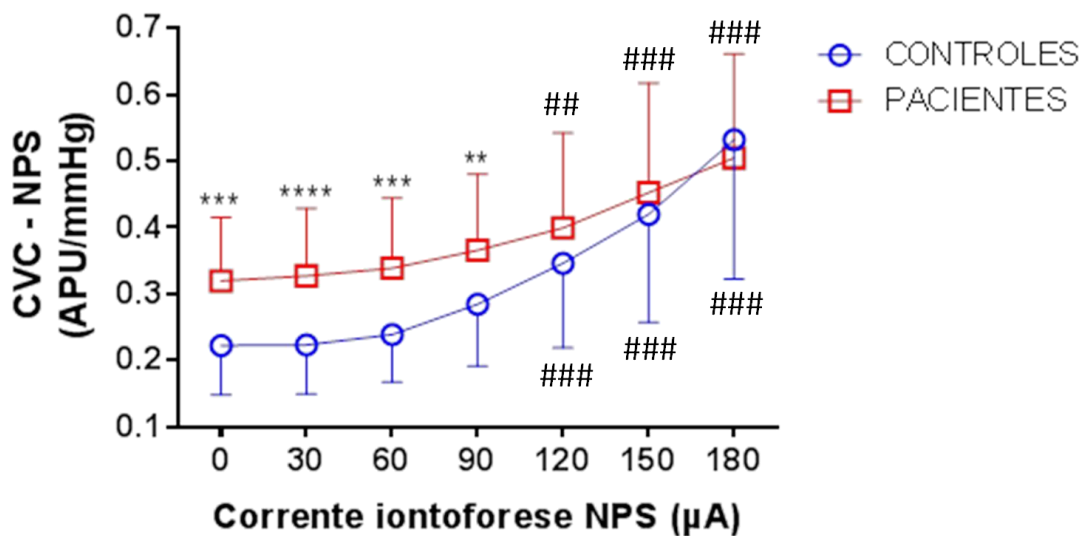


Figura 13: Curva dose-resposta da CVC à iontoforese de nitroprussiato de sódio.

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$: pacientes vs controles.

$p < 0,01$; ### $p < 0,001$: dose vs basal.

A diferença encontrada entre pacientes e controles com relação à área sob a curva em resposta à iontoforese de ACh se manteve mesmo quando foram excluídos da análise os quatro indivíduos cianóticos e comparados com o grupo controle apenas os 27 acianóticos: 22630 ± 1201 APU/s nos pacientes acianóticos vs 19330 ± 1078 APU/s nos controles ($p=0,0454$). O mesmo aconteceu quando foram excluídos da análise os cinco pacientes em uso de sildenafil. A área sob a curva em resposta à iontoforese de ACh, considerando apenas os 26 pacientes que não se encontravam em uso do referido vasodilatador, foi de 22680 ± 1253 APU/s nos pacientes vs 19330 ± 1078 APU/s nos controles ($p=0,0466$).

Ao dividirmos os pacientes de acordo com a classificação de Weber em classes funcionais A e B, com $V'O_2$ pico igual ou superior a $16,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou C e D, com $V'O_2$ pico inferior a $16,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, observou-se que os pacientes com menor potência aeróbia máxima (classes C e D) apresentavam, comparativamente, CVC basal mais acentuada ($0,3800 \pm 0,03147$ APU/mmHg vs $0,2741 \pm 0,01764$ APU/mmHg; $p=0,0046$) (Figura 14), assim como tendência a maior área sob a curva em resposta à iontoforese de ACh: 20620 ± 1124 APU/s nos pacientes classes A e B vs 24780 ± 1124 APU/s nos pacientes classes C e D ($p=0,0554$) (Figura 15).

Ressaltando a diferença na potência aeróbia máxima entre os grupos, o $V'O_2$ pico encontrado foi de 18,75 (17,56-28,64) mL.kg⁻¹.min⁻¹ nos 17 pacientes das classes A e B vs 10,86 (9,55-15,12) mL.kg⁻¹.min⁻¹ nos 14 pacientes das classes C e D ($p < 0,0001$).

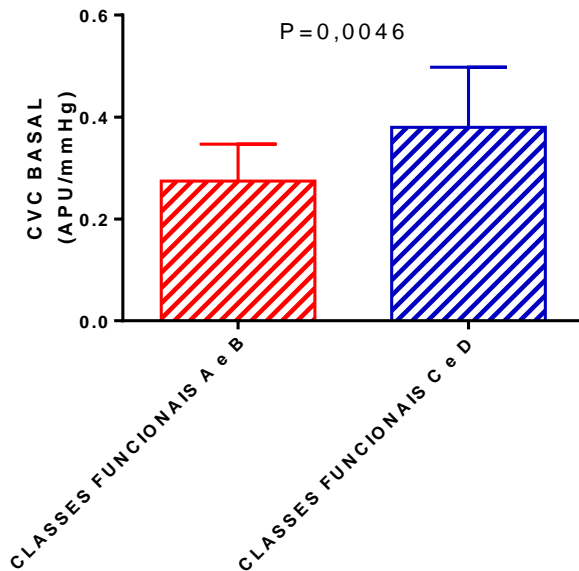


Figura 14: CVC basal de acordo com as classes funcionais de Weber.

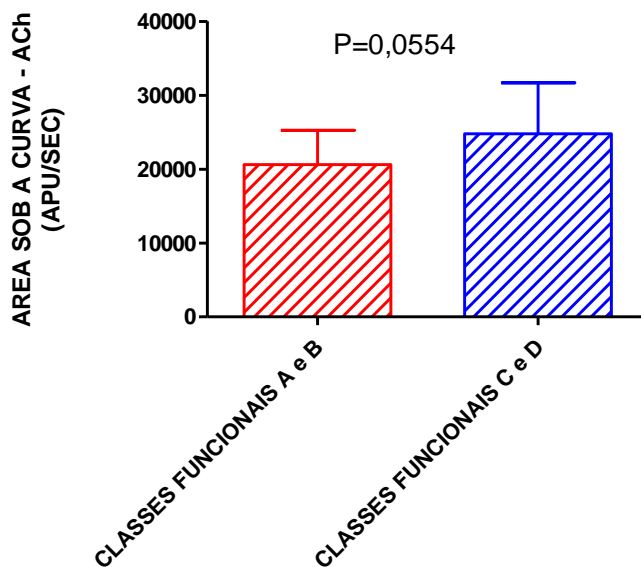


Figura 15: Área sob a curva em resposta à iontoforese de acetilcolina de acordo com as classes funcionais de Weber.

Ao compararmos a respostas dos pacientes do sexo feminino com os do sexo masculino, observou-se uma tendência a maior resposta vasodilatadora à iontoforese de ACh nos primeiros, com área sob a curva de 24227 ± 1561 APU/s nos pacientes do sexo feminino e 20404 ± 1329 APU/s nos pacientes de sexo masculino ($p=0,0794$) (Figura 16).

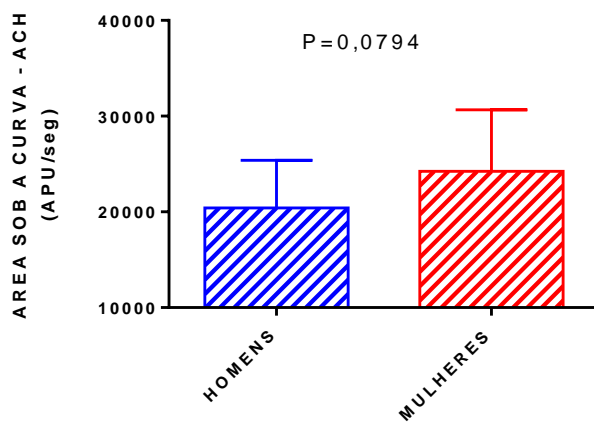


Figura 16: Área sob a curva em resposta à iontoforese de acetilcolina de acordo com o sexo.

6. DISCUSSÃO

6.1. TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

Demonstramos que a população de adultos com cardiopatia congênita avaliada no presente estudo apresentou uma reduzida condição aeróbia, com diminuição tanto da potência aeróbia máxima, representada pelo $V'O_2$ pico, quanto da capacidade aeróbia para execução de atividades físicas submáximas, avaliada pelo LA. Os resultados do TCPE demonstraram ainda que estes pacientes apresentaram ineficiência ventilatória para o consumo de oxigênio e limitada resposta inotrópica ao esforço.

Pesquisas anteriores já haviam descrito que adultos com cardiopatia congênita, quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, apresentam menores valores de $V'O_2$ pico (4-6, 9, 60) e LA (5). A reduzida condição aeróbia de adultos com cardiopatia congênita é de tal magnitude que o $V'O_2$ pico destes pacientes, medido diretamente pelo TCPE, equivale ao de indivíduos com IC por outras etiologias (9). Em acréscimo, esta redução do $V'O_2$ pico não se limita a um tipo particular de cardiopatia congênita de maior gravidade. Ao contrário, estende-se pelos mais diversos diagnósticos de patologias cardíacas congênitas (60), tendo sido descrita até mesmo em indivíduos assintomáticos (9). Aproximadamente 80% dos adultos com cardiopatia congênita têm o $V'O_2$ pico abaixo do previsto para a idade e o sexo (4).

O $V'O_2$ pico é um tradicional e importante marcador de mau prognóstico na IC, inclusive exercendo, até os dias atuais, papel central na avaliação da elegibilidade para o transplante cardíaco nestes pacientes (61). Do mesmo modo, em adultos com cardiopatia congênita, o $V'O_2$ pico, quando reduzido, está associado com uma maior morbimortalidade (8, 9).

Encontramos um $V'O_2$ pico médio de $19,13 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no presente trabalho, o que representaria classe funcional B de Weber. Entretanto, quando observamos a distribuição destes pacientes pelas classes de Weber, percebemos que somente 29,03% foram categorizados efetivamente como classe B, enquanto outros 25,81% ficaram mais bem posicionados, na classe A, e aproximadamente 45% dos pacientes se encontravam, na realidade, em classes funcionais inferiores, com 25,81% dos pacientes na classe C e 19,35% na classe D.

Diller et al., avaliando uma abrangente população de adultos com cardiopatia congênita, identificaram um $V'O_2$ pico de $15,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ como ponto de corte para predição de eventos adversos futuros (9). Abaixo deste valor de $V'O_2$ pico, os pacientes apresentavam risco aproximadamente três vezes maior de morte e internação hospitalar (9). Baseado nos trabalhos de Diller et al.(9), os pacientes da presente pesquisa teoricamente apresentariam bom prognóstico. Por outro lado, considerando que estes pacientes eram jovens, com mediana de idade de 34 anos, ao compararmos o $V'O_2$ pico encontrado com aquele que seria o previsto para a idade e o sexo, observamos que o $V'O_2$ pico dos pacientes do presente trabalho correspondia, de fato, a somente 44,86% do $V'O_2$ máximo previsto. Em outras palavras, muito abaixo do que seria o esperado em pessoas saudáveis. Inuzuka et al., também avaliando cardiopatas congênitos em geral, identificaram o valor de $V'O_2$ pico equivalente a 64% do $V'O_2$ máximo previsto como ponto ótimo para separar os indivíduos com maior ou menor mortalidade em cinco anos (8). Assim, de acordo com estes últimos autores, os pacientes do presente estudo estariam, na verdade, sujeitos a um maior risco futuro. Para compreender melhor a importância do $V'O_2$ pico expresso em termos relativos, isto é, com relação ao que seria o previsto, convém consultar um recente e importante posicionamento oficial da SBC, segundo o qual os adultos com cardiopatia congênita e IC em estágio C, com grave limitação às atividades físicas e classe funcional III/IV da NYHA, devem ser indicados para o transplante cardíaco quando o $V'O_2$ pico for menor do que $15,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou inferior a 50% do $V'O_2$ máximo previsto (62). Conforme estes critérios, pelo menos seis dos pacientes do presente estudo (19,35%) seriam elegíveis para o transplante cardíaco.

Avaliando apenas patologias específicas, um $V'O_2$ pico abaixo de $16,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ esteve associado com um risco de óbito 7,5 vezes maior em pacientes submetidos à cirurgia de Fontan (63). Os pontos de corte para o $V'O_2$ pico associados com maior morbimortalidade em pacientes com tetralogia de Fallot (64) e transposição das grandes artérias (65) foram, respectivamente, abaixo de 65% e 52,3% do $V'O_2$ máximo previsto.

A concepção moderna da IC divide a síndrome em estágios progressivos. A simples presença de cardiopatia estrutural, a despeito da ausência de sinais clínicos de IC, classifica o paciente como em estágio B (57, 66). Embora originalmente esta

definição não tenha contemplado a cardiopatia congênita, especialistas acreditam que este seria precisamente o caso, ou seja, indivíduos com cardiopatia congênita, obrigatoriamente uma cardiopatia estrutural, deveriam ser classificados como pacientes com IC em estágio pelo menos B (67).

Consonante com o exposto, os resultados que descrevemos demonstrando a concomitância de resposta deprimida da PAS e dos reduzidos valores do PuO_2 , em termos absolutos e relativos, sugerem a presença de limitado inotropismo durante o esforço. Embora a resposta do PuO_2 não possa ser atribuída exclusivamente ao comportamento do volume sistólico durante o exercício incremental, pois depende também das alterações da diferença arteriovenosa de oxigênio, obviamente comprometida em indivíduos hipoxêmicos e cianóticos, a maior frequência de pacientes acianóticos na amostra que estudamos (87,09%) nos permite interpretar a redução do PuO_2 como provavelmente decorrente de um limitado aumento do volume sistólico durante o esforço. Corroborando esta hipótese, encontramos uma redução do PuO_2 mesmo quando excluímos da análise os pacientes cianóticos: $9,14 \pm 3,82$ mL/batimento, correspondendo a $60,86 \pm 23,32\%$ do previsto. O comportamento deprimido da PAS reforça, conforme o comentado, esta impressão de uma reduzida resposta inotrópica durante o esforço.

Historicamente, o $V'O_2$ pico se estabeleceu como o mais conhecido e importante marcador de morbimortalidade na IC. Evidências mais recentes, entretanto, identificaram os parâmetros relacionados à eficiência ventilatória, notadamente o $V'E/V'CO_2$ *slope* e o OUES, como preditores ainda superiores ao $V'O_2$ pico na avaliação prognóstica de pacientes com IC (68). Fenômeno semelhante também ocorreu na cardiopatia congênita em adultos. Dimopoulos et al. observaram que o $V'E/V'CO_2$ *slope* de adultos com cardiopatia congênita era superior ao de indivíduos saudáveis e tal diferença era presente em todo o espectro de patologias cardíacas congênitas, sendo diretamente proporcional à classe funcional (13). Segundo os autores, a presença de cianose era o principal preditor de um $V'E/V'CO_2$ *slope* aumentado. O estudo identificou o $V'E/V'CO_2$ *slope* como o mais importante marcador de mortalidade em adultos com cardiopatia congênita, embora somente nos pacientes acianóticos, e com um ponto de corte de 38. Inuzuka et al. encontraram resultados semelhantes, com o $V'E/V'CO_2$ *slope* superior a 39 como preditor de mortalidade apenas nos cardiopatas congênitos acianóticos (8). O

$V'E/V'CO_2$ *slope* médio do trabalho ora apresentado foi de 27,02, considerado normal. Isto pode ser explicado, pelo menos em parte, devido à pequena frequência de pacientes cianóticos nesta amostra que investigamos.

Trabalhos direcionados a condições patológicas mais específicas identificaram, do mesmo modo, o $V'E/V'CO_2$ *slope* como relevante preditor de morbimortalidade na transposição das grandes artérias (65), tetralogia de Fallot (11) e circulação de Fontan (63), com pontos de corte definidos, respectivamente, em 35,4, 39 e 31,5.

Além da ineficiência ventilatória para a eliminação de gás carbônico, adultos com cardiopatia congênita frequentemente apresentam, igualmente, ineficiência ventilatória para o consumo de oxigênio, representada por valores reduzidos do OUES (19). Encontramos no atual trabalho um OUES médio de 1,49, correspondendo a somente 61,43% do previsto. Vale considerar, a título de comparação, que um OUES abaixo de 1,47 está associado com pior prognóstico na IC (69), o que demonstra que os adultos com cardiopatia congênita desta amostra que estudamos apresentaram um grau de ineficiência ventilatória para o consumo de oxigênio muito semelhante ao dos pacientes com IC de maior gravidade. Além disso, estes valores foram inferiores também aos descritos por Giardini et al. em pacientes com circulação de Fontan e transposição das grandes artérias, respectivamente, 1,72 e 2,23 (19).

As respostas da FC durante o exercício progressivo, principalmente a presença de incompetência cronotrópica, revelaram-se igualmente relevantes na estratificação do risco de adultos com cardiopatia congênita. Diller et al. identificaram uma FC_{res} abaixo de 51 bpm como preditora de menor sobrevida neste grupo de indivíduos, principalmente quando associada com um $V'O_2$ pico inferior a $16,7 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, cenário em que a mortalidade aumentava em 3,8 vezes (14). Neste estudo, os autores descreveram também o índice cronotrópico e a reduzida queda da FC na recuperação como parâmetros associados com prognóstico desfavorável. Inuzuka et al., do mesmo modo, chegaram a resultados semelhantes, identificando a combinação do $V'O_2$ pico e da FC_{res} como o mais importante marcador de mortalidade na cardiopatia congênita em adultos, tanto em cianóticos quanto em acianóticos (8). O ponto de corte para a FC_{res} neste estudo, porém, foi de 71 bpm. A FC_{res} dos pacientes do presente estudo foi, em média, de 69,11 bpm, o que os

colocaria sob maior risco somente conforme os resultados de Inuzuka et al.(8), mas não de acordo com os de Diller et al (14).

A prevalência de incompetência cronotrópica no trabalho de Diller et al. foi de 62% (14), ao contrário dos 44,44% da presente amostra. O índice cronotrópico no estudo de Diller et al. foi em média 0,7 (14), enquanto no presente trabalho foi 0,64, valores muito próximos. Cabe destacar que optamos por utilizar o índice cronotrópico como o parâmetro caracterizador da incompetência cronotrópica em virtude do mesmo possuir valores de corte distintos para pacientes que façam ou não façam uso de fármacos betabloqueadores: 0,62 (70) e 0,8 (50), respectivamente.

Encontramos uma FC_{recup} média de 23,52 bpm, considerada normal e caracterizando adequada modulação autonômica parassimpática.

Recentemente, a PC e a PV emergiram como importantes marcadores de eventos adversos na IC (71), a primeira combinando a PAS e o $V'O_2$ pico, pelo produto de ambos, e a outra combinando a PAS e o $V'E/V'CO_2$ slope, através do quociente entre estas variáveis. Os pontos de corte estabelecidos para a PC e a PV foram de $1750 \text{ mmHg.mLO}_2.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e 3,5 mmHg, respectivamente.

Em adultos com cardiopatia congênita, Giardini et al. encontraram uma PC abaixo de $1476 \text{ mmHg.mLO}_2.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ como sendo a variável com maior poder de predição de óbito, aumentando o risco em 15 vezes no seguimento de 4 anos (12). Os autores descreveram que mesmo pacientes assintomáticos apresentavam PC inferior aos indivíduos saudáveis, embora a PC tenha se demonstrado inversamente proporcional à classe funcional. Encontramos nesta amostra que investigamos uma PC adequada, tanto se comparada ao padrão de pacientes com IC quanto aos achados de Giardini et al. (12) A PV destes pacientes foi do mesmo modo adequada, comparada apenas à de indivíduos com IC, uma vez que não encontramos na literatura trabalhos avaliando a PV em adultos com cardiopatia congênita.

Por fim, a $Vent_{\text{res}}$, ainda que estimada pelo fato de não dispormos de espirometria, sugere não ter havido limitação ventilatória ao exercício nestes pacientes.

Assim, pudemos demonstrar que os adultos com cardiopatia congênita do presente trabalho apresentaram durante o exercício físico algumas respostas típicas de pacientes com IC, principalmente uma reduzida condição aeróbia, mas também

ineficiência ventilatória para o consumo de oxigênio e uma reduzida resposta inotrópica. Discutiremos em seguida se, do mesmo modo, a reatividade da microcirculação cutânea destes pacientes se assemelha à dos indivíduos com IC.

6.2. REATIVIDADE MICROVASCULAR CUTÂNEA

Os resultados da avaliação da reatividade microvascular cutânea dos adultos com cardiopatia congênita do presente trabalho não confirmaram a hipótese inicial de que estes indivíduos poderiam ter disfunção endotelial microcirculatória. Os pacientes com cardiopatia congênita apresentaram resposta vasodilatadora à iontoforese com ACh semelhante àquela observada nos indivíduos saudáveis do grupo de referência, uma vez que não foram encontradas diferenças na amplitude de resposta e no pico máximo da CVC resultantes da administração transdérmica de ACh. Por outro lado, os valores de área sob a curva de vasodilatação induzida pela ACh foram maiores nos pacientes, quando comparados aos controles. Este resultado poderia ser explicado pelo fato de que o fluxo sanguíneo microvascular basal se encontrou aumentado nos pacientes com cardiopatia congênita, em associação com uma resposta mantida à ACh, quando comparado ao grupo controle. Em resposta à HRPO, tampouco se identificou diferença entre os adultos com cardiopatia congênita e os voluntários saudáveis.

Além disso, e de modo surpreendente, os pacientes com menor potência aeróbia, com $V'O_2$ pico inferior a $16,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, também apresentaram fluxo sanguíneo microvascular cutâneo basal mais acentuado do que os pacientes com maior potência aeróbia, com $V'O_2$ pico igual ou superior a $16,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, bem como tendência a maior área sob a curva em resposta ao estímulo com ACh.

Em resposta à iontoforese de NPS, ao contrário, os controles saudáveis demonstraram maior resposta vasodilatadora do que os cardiopatas congênitos, com maior amplitude da CVC, embora sem diferença na área sob a curva ou no pico da CVC. Estes resultados sugerem que os adultos com cardiopatia congênita apresentaram uma reduzida resposta vasodilatadora dependente da musculatura lisa microvascular em comparação com os indivíduos saudáveis, à semelhança do que descreveram Souza et al. em pacientes com doença arterial coronariana (49), bem como Andersson et al. e Edvinsson et al. em pacientes com IC (29, 30).

Estudos na IC, por outro lado, encontraram resultados diametralmente opostos aos que descrevemos. Andersson et al., utilizando metodologia semelhante à que utilizamos, com fluxometria *laser doppler* (FLD) e iontoforese com ACh, compararam idosos com IC com dois grupos controle de indivíduos saudáveis, um formado por jovens e outro por idosos (29). Os autores demonstraram que havia menor reatividade da microcirculação cutânea nos idosos, tanto nos saudáveis quanto naqueles com IC, quando comparados ao grupo controle de jovens. Tal disfunção endotelial microvascular, entretanto, era significativamente ainda mais acentuada nos idosos com IC do que nos idosos saudáveis. Em acréscimo, não observaram correlação entre a disfunção endotelial microvascular cutânea e a gravidade da IC, esta avaliada pelo BNP sérico e cujos valores médios ficaram em torno de 198 pmol/L. Os pacientes com IC apresentaram também menor reatividade microvascular à iontoforese com NPS.

Edvinsson et al., igualmente empregando a FLD, compararam três grupos: idosos com IC mais grave, com classe funcional IV da NYHA e NT pro-BNP acima de 5000 ng/L; idosos com IC de menor gravidade, com classe funcional II da NYHA e NT pro-BNP abaixo de 2000 ng/L; e um terceiro grupo, de idosos saudáveis (30). Os autores observaram que os pacientes com IC apresentavam menor reatividade microvascular cutânea à iontoforese com ACh, à iontoforese com NPS, bem como em resposta ao calor. Não houve, entretanto, diferença significativa entre os grupos com IC, sugerindo mais uma vez não haver relação direta entre a gravidade da IC e a presença de disfunção endotelial microvascular. Alguns anos mais tarde, o mesmo grupo de autores publicou um trabalho no qual pacientes com IC classe funcional III/IV da NYHA, novamente avaliados por FLD, apresentavam, quando comparados com indivíduos saudáveis, reduzida reatividade microvascular cutânea à iontoforese tanto com ACh quanto com BNP (31).

Os resultados destes trabalhos com IC, confirmando haver disfunção endotelial da microcirculação cutânea nestes pacientes, possivelmente diferem dos que encontramos pelo fato da presente amostra ser composta por indivíduos mais jovens e menos graves, embora, conforme o discutido, tal diferença deva ser atribuída mais provavelmente à menor faixa etária dos pacientes do atual estudo, uma vez que já se encontra descrita a deterioração progressiva da função endotelial microcirculatória com o envelhecimento (72).

Com relação ao uso de medicamentos, os estudos com IC exigiram somente a suspensão de nitratos pelo período de 6 horas antecedendo o experimento. Nenhum indivíduo do presente trabalho utilizava nitrato, contudo cinco pacientes (16,13%) estavam em uso de sildenafil. Entretanto, mesmo quando excluímos estes pacientes da análise, o resultado pouco se alterou no que se refere à resposta ao estímulo com ACh.

Ao optarmos por comparar as respostas da microcirculação cutânea de adultos com cardiopatia congênita com aquelas de pacientes com IC, estamos considerando, tal como o posicionamento publicado em 2016 pela *American Heart Association*, que a cardiopatia congênita merece estar incluída entres as condições clínicas compatíveis com o estágio B da IC, ou seja, quando existe a presença de cardiopatia estrutural (67). A importância desta abordagem se torna mais evidente uma vez que a disfunção endotelial surge mesmo nas fases iniciais da IC (24) e que a sua simples presença indica pior prognóstico (25, 26, 32).

Embora nem todos os indivíduos da presente amostra apresentassem sintomas de IC, perto de 20% destes pacientes preenchem, após a realização do TCPE, critérios para indicação de transplante cardíaco, demonstrando não apenas a presença de IC nestes indivíduos, como também de IC grave. A propósito, muitos adultos com cardiopatia congênita aparentemente oligossintomáticos, na realidade, apenas superestimam a própria condição clínica em virtude do longo histórico de restrição às atividades físicas a que são habitualmente submetidos desde a infância. Ao realizarem um TCPE, porém, o grau de intolerância ao esforço destes pacientes se revela de modo mais objetivo através da medida direta do $\dot{V}O_2$ pico. Por fim, tanto os resultados ora apresentados quanto os da literatura demonstraram, além da reduzida condição aeróbia, outras características comuns entre a IC e a cardiopatia congênita, observadas no TCPE: ineficiência ventilatória para o consumo de oxigênio, resposta deprimida da PAS e reduzido valor do PuO_2 .

Os trabalhos direcionados a investigar especificamente a função endotelial de adultos com cardiopatia congênita encontraram resultados bastante conflitantes. Cordina et al., por exemplo, avaliaram a reatividade vascular de indivíduos com cardiopatia congênita cianótica e descreveram a presença de disfunção endotelial apenas quando os pacientes foram avaliados pela metodologia da dilatação mediada por fluxo, mas não pela tonometria arterial periférica, sugerindo haver

disfunção endotelial nos vasos de condutância (macrocirculação), mas não nos vasos de resistência (microcirculação) (34).

Trojnarska et al. confirmaram estes resultados na macrocirculação de pacientes cianóticos, igualmente utilizando a técnica da dilatação mediada por fluxo. Os autores observaram ainda que não havia correlação entre a disfunção endotelial e o grau de hipoxemia ou eritrocitose (73).

Pedersen et al. também investigaram cardiopatas congênitos cianóticos com a técnica da dilatação mediada por fluxo e, ao contrário dos dois estudos citados anteriormente, não encontraram diferenças na reatividade macrovascular entre os pacientes e os controles saudáveis (40).

Inai et al., avaliando pacientes com circulação de Fontan pela dilatação mediada por fluxo, descreveram a presença de disfunção endotelial dos vasos de condutância dos membros superiores e inferiores (37). Nesta publicação, de modo interessante, os autores encontraram uma correlação entre a função endotelial e o $V'O_2$ pico, sugerindo que a menor resposta vasodilatadora pudesse contribuir para a intolerância ao esforço destes indivíduos, possivelmente por interferir na regulação do fluxo sanguíneo para a musculatura em atividade durante o exercício. Os resultados que ora descrevemos, ao contrário, demonstraram que os indivíduos com menores valores de $V'O_2$ pico apresentavam maior fluxo sanguíneo microcirculatório basal e tendência a maior área sob a curva em resposta ao estímulo com ACh. Estas diferenças podem ser atribuídas, ao menos parcialmente, à menor gravidade dos pacientes da presente amostra, assim como ao fato de termos avaliado a microcirculação cutânea, enquanto Inai et al. investigaram a função endotelial macrovascular.

Dois outros estudos utilizando a metodologia da dilatação mediada por fluxo, avaliando a reatividade dos vasos de condutância, não encontraram diferença significativa entre cardiopatas congênitos e saudáveis, o primeiro realizado em pacientes com tetralogia de Fallot (41) e o outro em indivíduos com história de correção cirúrgica para coarctação de aorta (39).

As pesquisas voltadas exclusivamente ao estudo da microcirculação de adultos com cardiopatia congênita também encontraram resultados heterogêneos. Oecshlin et al., empregando a técnica da pletismografia de oclusão venosa, observaram a presença

de disfunção endotelial microvascular em cardiopatas congênitos cianóticos (35). Houve correlação da menor resposta vasodilatadora com os menores valores da saturação de oxigênio, ou seja, quanto maior a cianose, menor era a reatividade microvascular. Os autores ainda descreveram que estes indivíduos apresentavam fluxo basal diminuído, de modo diverso dos pacientes do presente estudo, cujo fluxo basal estava aumentado em relação aos controles, embora, ao contrário de Oecshlin et al., tenhamos examinado especificamente a microcirculação cutânea, e em pacientes predominantemente acianóticos. No entanto, é importante lembrar que a técnica da pletismografia de oclusão venosa avalia o fluxo sanguíneo muscular no antebraço, incluindo não somente microcirculação, mas também grandes vasos sanguíneos (74).

Lambert et al., utilizando a técnica da tonometria arterial periférica, descreveram a presença de disfunção endotelial da microcirculação em pacientes com circulação de Fontan (36).

Em pacientes com coarctação da aorta tratada cirurgicamente, Brili et al., empregando a pletismografia de oclusão venosa, observaram a presença de menor reatividade microvascular (33), enquanto que Radke et al. não confirmaram estes achados, utilizando, entretanto, a tonometria arterial periférica (38).

Em resumo, independentemente das patologias avaliadas ou dos aspectos metodológicos, quer voltados à macrocirculação ou microcirculação, quer pletismografia de oclusão venosa, tonometria arterial periférica ou dilatação mediada por fluxo, os resultados disponíveis na literatura até o momento são divergentes quanto à existência de disfunção endotelial em adultos com cardiopatia congênita.

A metodologia empregada no presente trabalho foi a LSCI acoplada à iontoforese de ACh, cujo objetivo é investigar especificamente a microcirculação cutânea. Os estudos que observaram a presença de disfunção endotelial microvascular cutânea em pacientes com IC (29-31) utilizaram a FLD, uma técnica semelhante à LSCI.

Pesquisas do nosso grupo demonstraram que pacientes com hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (56), assim como indivíduos com doença arterial coronariana (49, 75), apresentavam menor reatividade microvascular cutânea do que controles saudáveis, quando avaliados pela LSCI acoplada à iontoforese da

ACh. Desconhecemos, até o momento, estudos que tenham utilizado, como nós, este último método em pacientes com IC ou cardiopatia congênita.

Um aspecto particularmente intrigante dos presentes resultados diz respeito ao fato de termos observado um maior fluxo basal na microcirculação cutânea dos pacientes com cardiopatia congênita em relação aos controles saudáveis, o que significa que mesmo antes do início dos estímulos para testar a reatividade microvascular, ou seja, inclusive em condições de repouso, os cardiopatas congênitos encontravam-se mais vasodilatados. Pesquisas anteriores do nosso grupo, utilizando a LSCI, mesma metodologia deste trabalho, não encontraram diferença no fluxo microvascular basal em coronariopatas (75) ou em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (56), quando comparados com o grupo controle. Do mesmo modo, estudos realizados com FLD não demonstraram diferença entre o fluxo basal da microcirculação cutânea de pacientes com IC e o de indivíduos saudáveis (29, 31, 76). Aparentemente, ao contrário do que supúnhamos, o estado basal da microcirculação cutânea dos cardiopatas congênitos, assim como sua reatividade à ACh, não se assemelham ao que acontece no cenário da IC. Corroborando estes achados, os cardiopatas congênitos com menores valores de $V'O_2$ pico (classes C e D de Weber), possivelmente mais graves e com maior grau de limitação funcional, apresentavam fluxo basal microcirculatório superior ao dos pacientes com $V'O_2$ pico mais elevado (classes A e B de Weber). Em outras palavras, os resultados do presente trabalho demonstraram que os cardiopatas congênitos apresentaram maior vasodilatação da microcirculação cutânea do que os indivíduos saudáveis, e justamente aqueles com menor tolerância ao esforço encontravam-se ainda mais vasodilatados.

Os poucos estudos que relataram o fluxo sanguíneo basal de adultos com cardiopatia congênita encontraram resultados discordantes. Oechslin et al. descreveram fluxo basal reduzido em cardiopatas congênitos cianóticos em relação ao grupo controle (35). Pedersen et al. também avaliaram indivíduos cianóticos, porém estes últimos autores não observaram diferença entre o fluxo basal dos pacientes e o dos indivíduos saudáveis (40), assim como Brili et al. em pacientes com coarctação da aorta (33). Cabe destacar que, ao contrário do presente estudo, nenhum destes três trabalhos mencionados foi direcionado exclusivamente à microcirculação cutânea. Por outro lado, apenas uma única pesquisa, publicada nos

anos 90, encontrou resultados semelhantes aos que descrevemos. Chang et al., avaliando crianças e adolescentes com tetralogia de Fallot e utilizando FLD, observaram maior fluxo basal da microcirculação cutânea destes cardiopatas em relação aos controles saudáveis, principalmente nos pacientes com hemoglobina abaixo de 19 g/dL(42).

A literatura disponível até o momento nos permite apenas especular sobre os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos nestes inesperados resultados. O uso de medicamentos poderia constituir uma explicação natural, entretanto tal hipótese torna-se menos provável caso consideremos que coronariopatas, hipertensos e dislipidêmicos, bem como pacientes com IC, certamente também utilizam fármacos cardiovasculares e, ainda assim, não apresentaram, de acordo com as pesquisas anteriormente citadas, fluxo basal da microcirculação cutânea diferente de indivíduos saudáveis. Além disso, quando retiramos da análise os poucos pacientes em uso de sildenafil, o resultado não se alterou.

Outra possível explicação seria a de que estes pacientes com cardiopatia congênita, por alguma razão, poderiam desenvolver algum tipo de mecanismo compensatório adaptativo diverso do que habitualmente ocorre nos pacientes com IC, resultando de algum modo em acúmulo de substâncias vasodilatadoras na microvasculatura cutânea. De fato, contrariamente ao modelo tradicional de IC, no qual o ventrículo esquerdo é o mais frequentemente comprometido, em considerável parte das cardiopatias congênitas o acometimento ocorre predominantemente nas cavidades direitas e na circulação pulmonar, inclusive com eventual repercussão hepática em virtude de possível congestão venosa retrógrada.

Outro aspecto a destacar é que, ao contrário da cardiopatia congênita, a IC se apresenta geralmente em indivíduos mais velhos e com comorbidades associadas, tais como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus e coronariopatia, condições comumente associadas com disfunção endotelial. Conforme já salientado, possivelmente a idade constitua um fator preponderante, tanto que os trabalhos que descreveram disfunção endotelial da microcirculação cutânea em pacientes com IC foram, pelo menos até o momento, realizados exclusivamente em idosos com IC (29-31, 76).

Pesquisas futuras serão necessárias para confirmar ou não estes achados, bem como desvendar os possíveis mecanismos subjacentes.

7. LIMITAÇÕES

O trabalho apresenta algumas limitações, entre as quais a amostra relativamente pequena, algo bastante compreensível em patologias com baixa prevalência, tanto assim que somente identificamos três estudos com amostras maiores. O primeiro deles avaliou 50 pacientes com circulação de Fontan (37), o segundo investigou 36 adultos com cardiopatia congênita cianótica (73), e o último reuniu 35 indivíduos com IC, divididos, porém, em dois grupos, um com 20 pacientes mais graves e outro com 15 pacientes de menor gravidade (30).

O presente estudo, ao contrário das demais pesquisas que investigaram a função endotelial de adultos com cardiopatia congênita, não se restringiu a uma patologia específica, mas avaliou um grupo heterogêneo de anomalias cardíacas congênitas. Outros trabalhos realizados em adultos com cardiopatia congênita de modo geral, entretanto, identificaram que estes indivíduos apresentam, em comum, maior intolerância ao esforço (4-6), menor eficiência ventilatória (3, 19) e níveis de BNP mais elevados (6) do que os saudáveis da mesma faixa etária. Especificamente, entre as condições clínicas associadas com os menores valores de $V'O_2$ pico (8), pior eficiência ventilatória (13) e níveis mais elevados de BNP (6) incluem-se a cardiopatia congênita cianótica e o coração univentricular tratado com circulação de Fontan, exatamente dois grupos pouco frequentes na amostra que estudamos, o que pode representar uma limitação adicional do trabalho.

Em indivíduos cianóticos, a eritrocitose e consequente hiperviscosidade que estes pacientes desenvolvem em resposta à hipoxemia crônica pode contribuir para a origem da disfunção endotelial (77), tanto que dos quatro trabalhos realizados em pacientes com cardiopatia congênita cianótica, três confirmaram a presença de disfunção endotelial nestes indivíduos (34, 35, 73), enquanto apenas um encontrou resultado oposto (40). Por outro lado, em investigação do nosso grupo de pesquisa (dados ainda não publicados), não encontramos impacto do hematócrito no fluxo microvascular cutâneo basal utilizando a técnica de LSCI. Estes resultados sugerem que as diferenças nos níveis de hematócrito entre pacientes cianóticos e acianóticos provavelmente não interferiram nas medidas de fluxo microvascular obtidas no presente estudo.

Em pacientes com circulação de Fontan, de modo semelhante aos indivíduos cianóticos, os dois trabalhos realizados até o momento igualmente observaram a presença de disfunção endotelial (36, 37).

A pequena frequência de indivíduos cianóticos ou com circulação de Fontan, assim como os níveis de BNP apenas próximos ao limite superior da normalidade, indicam que a amostra do atual estudo foi composta de pacientes menos graves, o que talvez explique parcialmente os resultados. Por outro lado, no trabalho de Andersson et al., em pacientes com IC, o BNP tampouco foi muito elevado e, ainda mais importante, não se encontrou correlação entre os níveis de BNP e o grau de disfunção endotelial microvascular (29). O principal fator associado à disfunção endotelial descrito pelos autores foi a idade, pois os idosos com IC constituíam o grupo com o maior comprometimento microcirculatório. Os pacientes do presente trabalho, ao contrário, eram predominantemente jovens.

A maior frequência de mulheres jovens neste estudo, em idade pré-menopausa, também poderia de alguma forma explicar os resultados encontrados. Cordovil et al. descreveram maior resposta vasodilatadora à iontoforese de ACh em mulheres jovens e saudáveis, em comparação com homens igualmente jovens e saudáveis (56). Por outro lado, o grupo controle do presente trabalho também continha mulheres jovens. Na realidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes e os controles, quer no que se refere à idade quer com relação à distribuição por sexo. Ainda assim, indo ao encontro do trabalho de Cordovil et al., observamos na atual pesquisa uma tendência a maior resposta vasodilatadora nas mulheres, embora sem significância estatística.

A falta de um grupo controle para o TCPE também poderia ser apontada como mais uma limitação, apesar de não ter sido este o objetivo principal do trabalho. Além disso, as respostas ao exercício de adultos com cardiopatia congênita já se encontram bem documentadas na literatura. Realizamos o exame tão somente para caracterizar o grau de limitação funcional e intolerância ao esforço dos pacientes e, em consequência, obtermos uma estimativa da gravidade destes pacientes. O fato de não dispormos de aparelho de espirometria nos impediu de calcular a reserva ventilatória real, através da comparação entre a VE_{max} , medida durante o TCPE, e a VVM, que seria obtida com espirômetro. Assim, utilizamos apenas a reserva ventilatória estimada, o que não nos permite descartar com absoluta segurança a

contribuição de possível limitação ventilatória como origem da intolerância ao esforço dos pacientes.

8. CONCLUSÃO

Os adultos com cardiopatia congênita da presente amostra manifestaram, durante o exercício físico, respostas típicas de pacientes com IC, principalmente uma condição aeróbia bastante comprometida, além de ineficiência ventilatória para o consumo de oxigênio e uma redução da resposta inotrópica ao esforço.

Estes cardiopatas congênitos, entretanto, de modo diverso ao descrito em pacientes com IC, não apresentaram disfunção endotelial da microcirculação cutânea. Ao contrário, apresentaram fluxo sanguíneo basal mais elevado e resposta vasodilatadora mantida ao estímulo com ACh, em comparação aos voluntários saudáveis. Os pacientes com maior grau de intolerância ao esforço (classes funcionais C e D de Weber) apresentaram fluxo basal microvascular mais acentuado quando comparados com aqueles com maior potência aeróbia máxima (classes funcionais A e B de Weber).

REFERÊNCIAS

1. What Are Congenital Heart Defects? National Heart, Lung, and Blood Institute: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2011 [Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/chd/>].
2. Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004;147(3):425-39.
3. Khan AM, Paridon SM, Kim YY. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(7):863-72.
4. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Mocerri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1386-96.
5. Buys R, Cornelissen V, Van De Bruaene A, Stevens A, Coeckelberghs E, Onkelinx S, et al. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2011;153(1):26-30.
6. Trojnarowska O, Gwizdała A, Katarzyński S, Katarzyńska A, Szyszka A, Lanocha M, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiol J*. 2009;16(2):133-41.
7. Miliareisis C, Beker S, Gewitz M. Cardiopulmonary stress testing in children and adults with congenital heart disease. *Cardiol Rev*. 2014;22(6):275-8.
8. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay EL, Alonso-Gonzalez R, et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation*. 2012;125(2):250-9.
9. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112(6):828-35.
10. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, Gargiulo G, Müller J, Derrick G, et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3073-83.
11. Giardini A, Specchia S, Tacy TA, Coutsoumbas G, Gargiulo G, Dotti A, et al. Usefulness of cardiopulmonary exercise to predict long-term prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1462-7.

12. Giardini A, Specchia S, Berton E, Sangiorgi D, Coutsoumbas G, Gargiulo G, et al. Strong and independent prognostic value of peak circulatory power in adults with congenital heart disease. *Am Heart J*. 2007;154(3):441-7.
13. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP, Broberg CS, Salukhe TV, Babu-Narayan SV, et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation*. 2006;113(24):2796-802.
14. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, et al. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1250-6.
15. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Piña IL, et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):780-9.
16. Broberg CS, Burchill LJ. Myocardial factor revisited: The importance of myocardial fibrosis in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;189:204-10.
17. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Iltu R, Martucci G, Bottega N, et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2009;120(17):1679-86.
18. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):727-34.
19. Giardini A, Specchia S, Gargiulo G, Sangiorgi D, Picchio FM. Accuracy of oxygen uptake efficiency slope in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2009;133(1):74-9.
20. Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlouros PA, Volk HD, Poole-Wilson PA, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(2):188-93.
21. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2002;106(1):92-9.
22. Zomer AC, Vaartjes I, Uiterwaal CS, van der Velde ET, van den Merkhof LF, Baur LH, et al. Circumstances of death in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2012;154(2):168-72.
23. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoege M, et al. Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1238-43.
24. Bank AJ, Lee PC, Kubo SH. Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. *J Card Fail*. 2000;6(1):29-36.

25. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, Hülsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1011-8.
26. Takishima I, Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Kobayashi T, Fujioka D, et al. Predictive value of serial assessment of endothelial function in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;158(3):417-22.
27. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94.
28. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, Ciccoira M, Corrà U, Dalla Libera L, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):637-42.
29. Andersson SE, Edvinsson ML, Edvinsson L. Cutaneous vascular reactivity is reduced in aging and in heart failure: association with inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(6):699-707.
30. Edvinsson ML, Uddman E, Andersson SE. Deteriorated function of cutaneous microcirculation in chronic congestive heart failure. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8(2):82-7.
31. Edvinsson ML, Uddman E, Edvinsson L, Andersson SE. Brain natriuretic peptide is a potent vasodilator in aged human microcirculation and shows a blunted response in heart failure patients. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(1):50-6.
32. Fujisue K, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Akiyama E, Sugamura K, Matsubara J, et al. Prognostic Significance of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ J*. 2015;79(12):2623-31.
33. Brili S, Tousoulis D, Antoniadou C, Aggeli C, Roubelakis A, Papathanasiou S, et al. Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta. *Atherosclerosis*. 2005;182(1):97-103.
34. Cordina RL, Nakhla S, O'Meagher S, Leaney J, Graham S, Celermajer DS. Widespread endotheliopathy in adults with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2015;25(3):511-9.
35. Oechslin E, Kiowski W, Schindler R, Bernheim A, Julius B, Brunner-La Rocca HP. Systemic endothelial dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 2005;112(8):1106-12.
36. Lambert E, d'Udekem Y, Cheung M, Sari CI, Inman J, Ahimastos A, et al. Sympathetic and vascular dysfunction in adult patients with Fontan circulation. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1333-8.

37. Inai K, Saita Y, Takeda S, Nakazawa M, Kimura H. Skeletal muscle hemodynamics and endothelial function in patients after Fontan operation. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):792-7.
38. Radke RM, Diller GP, Duck M, Orwat S, Hartmann D, Thum T, et al. Endothelial function in contemporary patients with repaired coarctation of aorta. *Heart.* 2014;100(21):1696-701.
39. Cuypers J, Leirgul E, Larsen TH, Berg A, Omdal TR, Greve G. Assessment of vascular reactivity in the peripheral and coronary arteries by Cine 3T-magnetic resonance imaging in young normotensive adults after surgery for coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(3):661-9.
40. Pedersen CM, Schmidt MR, Mortensen B, Contractor H, Bøtker HE, Kharbanda RK, et al. Preserved flow-mediated dilation in adults with cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(7):965-70.
41. Cuypers J, Leirgul E, Samnøy S, Larsen TH, Berg A, Schulze-Neick I, et al. Assessment of coronary flow reserve in the coronary sinus by cine 3T-magnetic resonance imaging in young adults after surgery for tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(1):65-74.
42. Chang CH, Yu HS, Chen GS, Wu JR, Huang TY, Yu CL. Deterioration of cutaneous microcirculatory status and its clinical correlation in tetralogy of Fallot. *Microvasc Res.* 1996;51(1):59-68.
43. Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, Hatzis G, Mourouzis K, Chrysohoou C, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):159-64.
44. Poelzl G, Frick M, Lackner B, Huegel H, Alber HF, Mair J, et al. Short-term improvement in submaximal exercise capacity by optimized therapy with ACE inhibitors and beta blockers in heart failure patients is associated with restoration of peripheral endothelial function. *Int J Cardiol.* 2006;108(1):48-54.
45. Pearson MJ, Smart NA. Aerobic Training Intensity for Improved Endothelial Function in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2017;2017:2450202.
46. Babu-Narayan SV, Uebing A, Davlouros PA, Kemp M, Davidson S, Dimopoulos K, et al. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PREvention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot). *Int J Cardiol.* 2012;154(3):299-305.
47. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Vliegen HW, Pieper PG, et al. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation.* 2013;127(3):322-30.

48. Norozi K, Bahlmann J, Raab B, Alpers V, Arnhold JO, Kuehne T, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2007;17(4):372-9.
49. Souza EG, De Lorenzo A, Huguenin G, Oliveira GM, Tibiriçá E. Impairment of systemic microvascular endothelial and smooth muscle function in individuals with early-onset coronary artery disease: studies with laser speckle contrast imaging. *Coron Artery Dis*. 2014;25(1):23-8.
50. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010;95(5):1-26.
51. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7.
52. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Koudi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):249-67.
53. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65(6):1213-23.
54. Jones NL, Campbell EJM. *Clinical exercise testing*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1982. viii, 268 p. p.
55. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):194-201.
56. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G, Bello A, Köhler O, de Moraes R, et al. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res*. 2012;83(3):376-9.
57. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
58. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.

- 59.Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310(1):66-74.
- 60.Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA, et al. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol*. 2001;87(3):310-4.
- 61.Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
- 62.Azeka E, Jatene MB, Jatene IB, Horowitz ES, Branco KC, Souza Neto JD, et al. [Guidelines of heart failure and heart transplantation in the fetus, in children and adults with congenital cardiopathy, The Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 2):1-126.
- 63.Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, Khairy P, Clair M, Rodriguez E, et al. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. *Congenit Heart Dis*. 2011;6(4):294-303.
- 64.Müller J, Hager A, Diller GP, Derrick G, Buys R, Dubowy KO, et al. Peak oxygen uptake, ventilatory efficiency and QRS-duration predict event free survival in patients late after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 2015;196:158-64.
- 65.Giardini A, Hager A, Lammers AE, Derrick G, Müller J, Diller GP, et al. Ventilatory efficiency and aerobic capacity predict event-free survival in adults with atrial repair for complete transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1548-55.
- 66.Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-e90.
- 67.Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, et al. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(8):770-801.
- 68.Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):211-8.
- 69.Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J*. 2006;27(6):684-90.

- 70.Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol). *Am J Cardiol.* 2005;96(9):1328-33.
- 71.Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):621-6.
- 72.Khalil A, Humeau-Heurtier A, Mahé G, Abraham P. Laser speckle contrast imaging: age-related changes in microvascular blood flow and correlation with pulse-wave velocity in healthy subjects. *J Biomed Opt.* 2015;20(5):051010.
- 73.Trojnarska O, Szczepaniak-Chichet L, Gabriel M, Bartczak-Rutkowska A, Rupa-Matysek J, Tykarski A, et al. Arterial stiffness and arterial function in adult cyanotic patients with congenital heart disease. *J Cardiol.* 2017;70(1):62-7.
- 74.Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(6):631-46.
- 75.Borges JP, Lopes GO, Verri V, Coelho MP, Nascimento PM, Kopiler DA, et al. A novel effective method for the assessment of microvascular function in male patients with coronary artery disease: a pilot study using laser speckle contrast imaging. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(10):e5541.
- 76.Andersson SE, Edvinsson ML, Alving K, Edvinsson L. Vasodilator effect of endothelin in cutaneous microcirculation of heart failure patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97(2):80-5.
- 77.Defouilloy C, Teiger E, Sediame S, Andrivet P, Roudot-Thoraval F, Chouaid C, et al. Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1452-60.

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO E REATIVIDADE MICROVASCULAR EM ADULTOS COM CARDIOPATIA CONGÊNITA ANTES E APÓS PARTICIPAÇÃO EM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA

Pesquisadores: Pablo Marino Corrêa Nascimento (Investigador Responsável), Marina Pereira, Juliana Borges, Maria Carolina Terra Cola, Daniel Kopiler e Eduardo Tibiriçá.

Instituição a que pertencem os Pesquisadores Responsáveis: Instituto Nacional de Cardiologia e Fundação Oswaldo Cruz.

Telefones para contato: (21) 3037 2358 (Serviço de Reabilitação Cardíaca), (21) 99857 8889 (Pablo Marino), (21) 99234 8072 (Juliana Borges), (21) 99914 6075 (Eduardo Tibiriçá)

Contatos do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia:

Rua das Laranjeiras 374, Laranjeiras, 22.240-002, Rio de Janeiro, 5º andar, telefones (21) 2285-3344 ramal 2307 ou (21) 3037-2307, endereço eletrônico: cepinclaranjeiras@gmail.com., coordenadora Dra. Mônica Moura de Vasconcellos. Horário de funcionamento: 8 às 17h.

Nome do voluntário:

Idade: ____ ano de nascimento: / / .

R.G. _____

Você está sendo convidado para participar do projeto de pesquisa “TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO E REATIVIDADE MICROVASCULAR EM ADULTOS COM CARDIOPATIA CONGÊNITA ANTES E APÓS PARTICIPAÇÃO EM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA” de responsabilidade dos pesquisadores Pablo Marino Corrêa Nascimento (Investigador Responsável), Marina Pereira, Juliana Borges, Maria Carolina Terra Cola, Daniel Kopiler e Eduardo Tibiriçá, e que será realizado no Instituto Nacional de Cardiologia.

Você foi encaminhado pelo seu médico assistente do ambulatório para realizar Teste Cardiopulmonar de Exercício ou Reabilitação Cardíaca. Isto aconteceu porque, analisando o seu caso, seus médicos acreditaram que o exame (Teste Cardiopulmonar de Exercício) ou o tratamento (Reabilitação Cardíaca) eram importantes para você. A equipe de pesquisadores não interferiu com estas indicações.

O objetivo deste estudo é determinar a capacidade de exercício (condicionamento físico) e as respostas do seu organismo durante o exercício. Isto é importante para que os médicos possam entender melhor a sua doença e descobrir assim maneiras de melhorar o tratamento de outras pessoas que tenham doença parecida à sua.

Além disso, será avaliado também o funcionamento da circulação dos pequenos vasos da sua pele, assim como serão dosadas algumas substâncias no seu sangue. Os resultados obtidos aqui também poderão ajudar no seu tratamento.

Se você foi encaminhado pelo seu médico para fazer Teste Cardiopulmonar de Exercício, estes exames serão feitos pelo menos uma vez. Mas se o seu médico achar necessário, algum ou alguns destes exames poderão ser repetidos.

Se você foi encaminhado pelo seu médico para fazer Reabilitação Cardíaca, estes exames serão feitos antes e após o período de treinamento com exercícios físicos. Da mesma maneira, os exames poderão ser repetidos depois disso, caso seu médico ache necessário.

Após os exames iniciais, se você foi encaminhado pelo seu médico para fazer Reabilitação Cardíaca, os profissionais do serviço ensinarão você a fazer exercício físico na esteira ou bicicleta ergométrica, além de exercícios de fortalecimento

muscular (musculação). Os exercícios físicos serão realizados três vezes por semana durante 12 semanas. Você será sempre orientado e acompanhado de perto por profissionais muito experientes. Existe um risco muito pequeno de complicações graves como infarto do miocárdio, parada cardíaca ou morte, porém no serviço e no hospital temos pessoal treinado e o equipamento necessário para tratar e resolver estas emergências. Se acontecer alguma complicação com você durante o estudo, você receberá do hospital todo o tratamento que for preciso e estiver disponível.

O seu prontuário será consultado para que os pesquisadores possam saber: se e quando você fez alguma cirurgia ou procedimento no seu coração; quais remédios você toma ou já tomou; resultado de exames de sangue ou de imagem, como ecocardiograma, tomografia, ressonância ou cateterismo; quantas vezes e por quanto tempo você ficou internado e o que aconteceu durante a internação.

Para a realização desse estudo os seguintes exames serão realizados:

- Teste Cardiopulmonar de Exercício: exame amplamente utilizado na medicina, no qual você deverá se exercitar em uma esteira rolante ou em uma bicicleta (cicloergômetro). É um teste seguro, com ocorrência rara de complicações maiores como infarto do miocárdio, parada cardíaca ou morte. Para a sua segurança, o exame é realizado por um médico e existe na sala o equipamento necessário para o atendimento de possíveis emergências.
- Coleta de amostra de sangue onde serão examinadas diversas substâncias. Não existem riscos significativos para coleta de sangue. O procedimento é o mesmo para qualquer exame de sangue que você já tenha realizado anteriormente. Serão retirados cerca de 18 mililitros de sangue para dosagem de: hemograma, glicose, hemoglobina glicada, uréia, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico, fibrinogênio, TGO, TGP, colesterol total e frações, triglicerídeos, CPK, CK MB, proteína C reativa, enzimas antioxidantes, nitrito e nitrato. A amostra será descartada logo após o exame.
- Exame do funcionamento dos seus vasos superficiais da pele com uma técnica de luz laser, sendo que sua pele não vai ser perfurada, nenhuma substância será injetada e você não vai sentir nenhuma dor ou desconforto. O exame exige somente que você fique deitado durante meia hora sem se movimentar muito.

Todas as informações são confidenciais, sendo usadas apenas para esta pesquisa, e seu nome não será divulgado.

Os materiais biológicos recolhidos para os fins deste estudo somente serão utilizados para os objetivos do mesmo.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você não será cobrado e também não receberá dinheiro para participar do estudo. Você será ressarcido do valor gasto com transporte e alimentação.

Você tem o direito de deixar este estudo em qualquer momento. A recusa em participar ou a interrupção do estudo não resultarão em nenhuma penalidade ou perda de benefícios. Você poderá buscar indenização na justiça se sofrer algum dano provocado pela pesquisa.

Este termo de consentimento será elaborado em duas vias. Estas duas vias deverão ser rubricadas em todas as suas páginas e assinadas.

Eu, _____, RG nº _____

declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Nome e assinatura do voluntário

Pablo Marino Corrêa Nascimento

Investigador Responsável