

Tese de Doutorado

**ÍNDICE AORTA-ALTURA COMO PREDITOR DE *STATUS*
SINTOMÁTICO EM PACIENTES COM ANEURISMA DE AORTA
ABDOMINAL**

e

**EFEITO DE DIFERENTES MODALIDADES DE TREINAMENTO
FÍSICO NO CONSUMO DE OXIGÊNIO DE PICO EM PACIENTES
PÓS-INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Alexandre Araujo Pereira

Porto Alegre, 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**ÍNDICE AORTA-ALTURA COMO PREDITOR DE *STATUS*
SINTOMÁTICO EM PACIENTES COM ANEURISMA DE AORTA
ABDOMINAL**

e

**EFEITO DE DIFERENTES MODALIDADES DE TREINAMENTO
FÍSICO NO CONSUMO DE OXIGÊNIO DE PICO EM PACIENTES
PÓS-INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Aluno: Alexandre Araujo Pereira

Orientador: Prof. Dr Rodrigo Vugman Wainstein

Tese submetida como requisito para obtenção do GRAU DE DOUTOR ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, abril de 2024

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

araujo pereira, alexandre
ÍNDICE AORTA-ALTURA COMO PREDITOR DE STATUS
SINTOMÁTICO EM PACIENTES COM ANEURISMA DE AORTA
ABDOMINAL / alexandre araujo pereira. -- 2024.
40 f.
Orientador: Rodrigo Vugman Weinstein.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. índice aorta-altura. 2. aneurisma de aorta
abdominal. 3. endovascular. 4. cirurgia de aorta. 5.
índice aorta-superfície corporal. I. Vugman Weinstein,
Rodrigo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

À minha amada esposa Camila, que sempre esteve ao meu lado em todas etapas desse processo.

Te amo!

À minha família, em especial aos meus pais, minha irmã e meus filhos, que são a base de todas as conquistas e me proporcionaram todas as condições para atingir meus objetivos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Wainstein, grande amigo, por quem tenho profunda admiração e carinho.

À banca examinadora, Prof. Dr. Luiz Carlos Boadanese, Prof. Dr. Marco Aurelio Grudtner e Dr. Luiz Carlos Bergoli, pela disponibilidade e pela oportunidade de discutir nosso trabalho com profissionais de excelência.

Aos colegas de cirurgia vascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo excelente convívio e pela oportunidade de trabalhar com profissionais exemplares.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por me proporcionarem condições de prestar assistência médica em altíssima qualidade e oportunizar a realização da pós-graduação nesta renomada instituição.

Aos pacientes que depositaram sua confiança em nós, médicos e pesquisadores.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO.....	8
BASE TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	11
2.2 ETIOLOGIA	13
2.3 INDICAÇÃO DE TRATAMENTO	15
2.4 ÍNDICE AORTA\SUPERFÍCIE CORPORAL	17
2.5 ÍNDICE AORTA\ALTURA	18
JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA.....	20
OBJETIVOS	20
4.1 Objetivo Principal.....	20
4.2 Objetivos Secundários	21
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERENCIAS	23
PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL	27
SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL	44
RESUMO.....	44
ABSTRACT	45
INTRODUÇÃO.....	45
BASE TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA	45
JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA.....	46
OBJETIVOS	46

4.1 Objetivo Principal.....	20
-----------------------------	----

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
--	-----------

ABREVIATURAS:

IAM – infarto agudo do miocárdio

AAA – aneurisma de aorta abdominal

IAA - índice aorta/altura

VQI - Vascular Quality Initiative

JVS - Journal of vascular Surgery

SVS - *Society for Vascular Surgery*

ESVS - *European Society for Vascular Surgery*

IC – intervalo de confiança

IAS - índice aorta\superfície corporal

EVAR - tratamento endovascular do aneurisma de aorta

AAT – aneurisma de aorta torácica

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma patologia cardiovascular que representa uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Caracterizada por um processo inflamatório crônico, a aterosclerose envolve o acúmulo progressivo de lipídios, células inflamatórias e tecido fibroso nas paredes internas das artérias. Este acúmulo resulta na formação de placas ateroscleróticas que podem estreitar e endurecer as artérias, comprometendo o fluxo sanguíneo e aumentando o risco de eventos cardiovasculares¹

A doença é influenciada por uma combinação de fatores de risco modificáveis, como dieta, atividade física e tabagismo, bem como fatores não modificáveis, incluindo genética e idade. O entendimento detalhado de sua patogênese é crucial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e tratamentos mais eficazes². Algumas manifestações da aterosclerose incluem os acidentes vasculares cerebrais, doença arterial periférica e insuficiência renal por comprometimento das artérias renais.

Nessa tese, nossa análise será focada em duas manifestações importantes e correlacionadas da aterosclerose: o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o aneurisma de aorta abdominal (AAA).

Em relação ao AAA, avaliaremos um índice que potencialmente pode tornar a indicação cirúrgica mais precisa e em relação ao IAM, será investigado de forma sistemática o papel do exercício na recuperação e prevenção de eventos após o evento agudo. Vale salientar, que apesar de ambas as manifestações da aterosclerose estudadas nessa tese terem estreita correlação fisiopatológica, o AAA e o IAM diferem drasticamente quanto a sua investigação diagnóstica e manejo terapêutico. Dessa forma, com intuito de facilitar a leitura da presente

tese , foi optado por separar a base teórica, justificativa de pesquisa e objetivos de acordo com o artigo posteriormente descrito.

REFERÊNCIAS

- 1- Wang, T., & Butany, J. (2017). Pathogenesis of atherosclerosis. *Diagnostic Histopathology*, 23, 473-478. <https://doi.org/10.1016/J.MPDHP.2017.11.009>.
- 2- Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis.. *Journal of the American College of Cardiology*, 47 8 Suppl, C7-12 . <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2005.09.068>.

PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL :

ÍNDICE AORTA-ALTURA COMO PREDITOR DE *STATUS* SINTOMÁTICO EM PACIENTES COM ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

RESUMO

O fator de risco mais importante para a ruptura de um aneurisma de aorta abdominal (AAA) é o diâmetro máximo da aorta. Por essa razão, nas últimas décadas a indicação para a reparo eletivo do AAA baseou-se exclusivamente no tamanho da dilatação. No entanto, este parâmetro isolado não considera a vasta variabilidade de peso e altura de indivíduos de diferentes populações e a forma como isso afeta o diâmetro da aorta. Assim, os limiares de indicação baseados no gênero e no diâmetro máximo isolado do AAA podem ser imprecisos.

Uma indexação baseada exclusivamente na altura, o índice aorta/altura (IAA), foi proposta por investigadores para a análise dos aneurismas da aorta torácica descendente e tem-se revelado preditivo de complicações. O IAA também foi considerado um fator preditivo de

morte em doentes com raiz da aorta dilatada e válvula aórtica tricúspide. Relativamente aos AAAs, um estudo publicado no Journal of vascular Surgery (JVS) em 2022, que analisou 64595 pacientes da Vascular Quality Initiative (VQI), concluiu que o IAA pode ser mais preciso na predição da apresentação sintomática do aneurisma e também da mortalidade em 5 anos em doentes assintomáticos.

No entanto, a aplicabilidade do IAA em diferentes populações ainda não foi testada, uma vez que a maioria dos dados provém de um grande banco de dados norte-americano (VQI). Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a mortalidade intra-hospitalar e a correlação do *status* sintomático do AAA com o IAA em uma população do sul do Brasil.

palavras-chave: aneurisma de aorta; índice aorta\altura; índice aorta\superfície corporal; endovascular; cirurgia de aorta

ABSTRACT

Symptomatic abdominal aortic aneurysms (AAA) have an increased risk of rupture, which may result in potentially fatal consequences. The primary prognostic factor used to predict the likelihood of symptomatic presentation and rupture is the maximal AAA diameter. Previous studies have demonstrated that the patient's height modifies the relationship between the aortic diameter and the occurrence of rupture, but this has not been tested in a Brazilian population

The aim of this study was to compare the effectiveness of using the aortic/height index (AHI) to the AAA diameter alone in risk-stratifying patients and predicting the likelihood of presentation with a symptomatic or ruptured aneurysm in a Brazilian population. Additionally, we evaluated the AHI as a predictor of in-hospital mortality.

1. INTRODUÇÃO

Aneurisma arterial é definido como uma dilatação focal com diâmetro $\geq 50\%$ maior que o esperado para a artéria naquela localização. A aorta abdominal apresenta um diâmetro médio de 2,0cm em um adulto médio, podendo ser alguns milímetros menor em pessoas mais baixas. Um aneurisma de aorta abdominal (AAA), portanto, é uma dilatação focal de um segmento aórtico, tipicamente em um diâmetro $\geq 3,0\text{cm}$ ^{1,2}.

São predominantemente assintomáticos, raramente ocasionando sintomas compressivos nas estruturas retroperitoneais. Quando existem sintomas de dor à palpação e\ou dor abdominal com irradiação para dorso trata-se de uma urgência médica, requerendo reparo aberto ou endovascular imediato. O fator de risco isolado mais importante para um AAA desenvolver sintomas ou romper é o diâmetro transversal máximo do aneurisma. Muito se discute sobre técnicas de aferição de diâmetro. Para fins práticos, utiliza-se o corte transversal no ecodoppler ou na tomografia para identificar o ponto de maior diâmetro anteroposterior e\ou laterolateral, usando as paredes externas da parede aórtica como limite².

Estudos prévios demonstraram índices de ruptura de cerca de 10%\ano em dilatações $>5,5\text{cm}$, porém com risco relativo aumentado para mulheres em diversos trabalhos³. Por essa razão, os guidelines da *Society for Vascular Surgery (SVS)*¹ e da *European Society for Vascular Surgery (ESVS)*² recomendam reparo em AAAs $>5,5\text{cm}$ em homens e $>5,0\text{cm}$ em mulheres. No entanto, essas recomendações não levam em consideração que existem os extremos de altura e peso em ambos os sexos. Uma mulher alta provavelmente apresenta um menor risco de ruptura do que um homem muito baixo, na hipótese em que ambos apresentem um AAA do mesmo tamanho³.

Para abordar essa questão, foi desenvolvido o índice aorta\superfície corporal (IAS) ou *aortic/size index (ASI)*⁴, que é uma relação entre o diâmetro do aneurisma do paciente e sua área de superfície corporal, calculado pela fórmula de Dubois e Dubois. Em estudo publicado em

2014⁵, o diâmetro relativo do aneurisma indexado ao tamanho corporal foi considerado um melhor preditor de ruptura do que o diâmetro absoluto, especialmente em mulheres. Porém, o IAS utiliza a altura e o peso do paciente, e dessa forma o risco de ruptura seria afetado pela flutuação do peso, introduzindo alguma imprecisão no índice.

Outro método de indexação baseado exclusivamente na altura do paciente, o índice aorta/altura (IAA) ou *aortic-height index* (AHI), foi proposto por um grupo de investigadores para análise de aneurismas da aorta torácica descendente e provou ser preditivo de complicações⁶. O IAA também foi considerado um fator preditivo de morte em pacientes com raiz aórtica dilatada e valva aórtica tricúspide⁷. Em relação ao AAA, um estudo publicado no *Journal of Vascular Surgery* em 2022⁸ analisando 64.595 pacientes da *Vascular Quality Initiative* (VQI) concluiu que o IAA pode ser mais preciso do que o diâmetro absoluto na previsão da apresentação sintomática e também da mortalidade em 5 anos em pacientes assintomáticos.

2. BASE TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A prevalência atual de AAA em homens com mais de 65 anos é de 1,7% no programa de rastreamento sueco (adicionalmente 0,5% já apresentavam o diagnóstico)⁹, 1,3% no programa de rastreamento do Reino Unido¹⁰, 3% na Dinamarca (homens com 65-74 anos)¹¹ e 5% nos EUA, onde somente é oferecido rastreamento para pacientes fumantes¹². No Brasil, não existem dados de rastreamento em nível populacional. Homens apresentam uma prevalência 4 a 6 vezes maior em relação às mulheres em estudos internacionais e nacionais¹³⁻¹⁵ e uma

metanálise publicada em 2015, estimou uma prevalência de 0,7% em mulheres com mais de 60 anos¹⁴.

Em países desenvolvidos, a prevalência e incidência de AAA's vem diminuindo significativamente nas últimas décadas, o que está sendo parcialmente atribuído à redução dos índices de tabagismo¹⁶⁻¹⁸ **Figura 1**. Segundo uma análise dos dados do DATASUS publicada em 2020, a mortalidade por AAA no Brasil aumentou no período de 2000-2008, seguido de uma diminuição entre 2008-2016¹⁹. O Brasil está entre os países que mais apresentou redução nos índices de tabagismo entre 1990-2015, o que pode em parte explicar essa redução¹⁹.

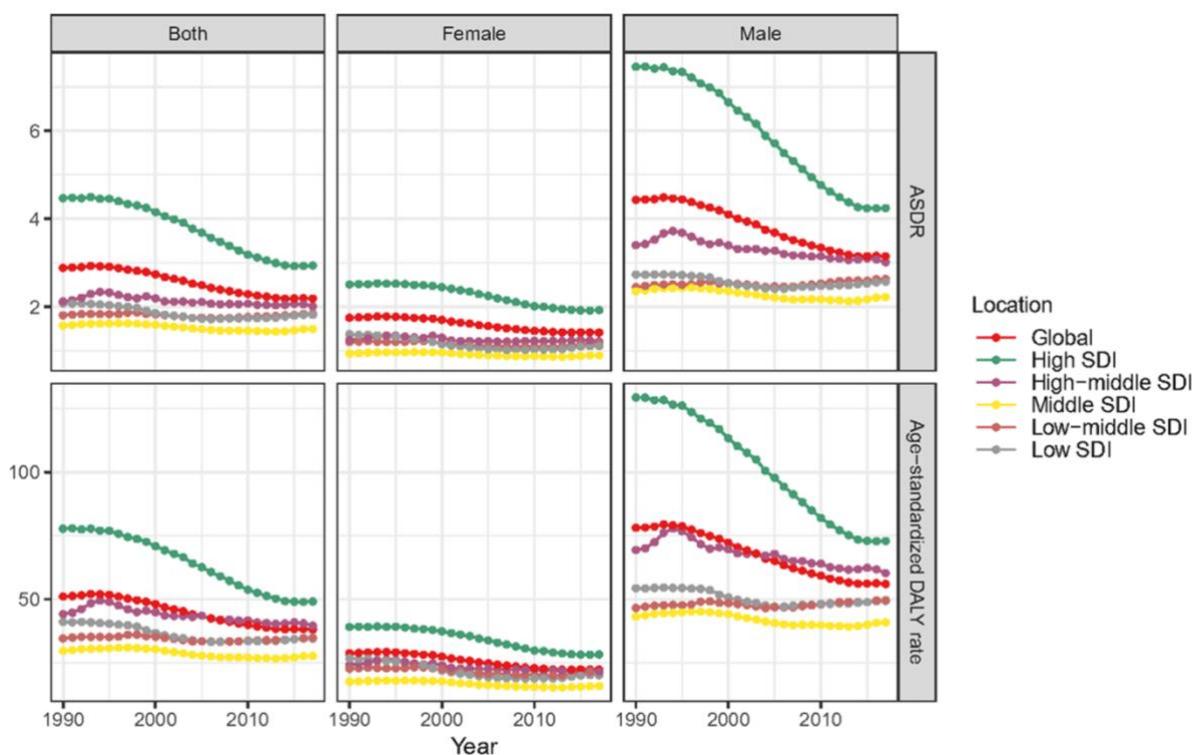


Figura 1: Prevalência mundial de AAA de acordo com índice sócio-econômico; *social-economic index (SDI)*

Existem 4 grandes estudos de rastreamento de AAA's em nível populacional, realizados no Reino Unido, Austrália, Dinamarca e um estudo menor para rastreamento em mulheres no Reino Unido^{20,21}, todos realizados em pacientes com mais de 65 anos. Uma revisão da Cochrane²² desses estudos avaliando mortalidade relacionada ao AAA calculou uma razão de

riscos de 0,60 (IC 95% 0,47 - 0,78) em favor do rastreamento. No acompanhamento mais tardio disponível, a mortalidade por qualquer causa foi significativamente menor no grupo rastreado, com razão de riscos de 0,987 (IC 95% 0,975 - 0,999, $p=0,03$)²³. O principal dano associado ao rastreamento está no número de procedimentos eletivos, que aumentam em cerca de 2 vezes. No entanto, isso é parcialmente compensado pela redução dos procedimentos de emergência¹². Devido à alta mortalidade associada à ruptura e a baixa morbimortalidade do tratamento eletivo, o número necessário de homens rastreados para evitar uma morte relacionada aneurisma seria de 667 e o número de aneurismas tratados de 1,5²⁴. Com os dados que dispomos no momento, a idade ideal para o rastreamento em termos de custo-benefício não pode ser definida. No entanto, atualmente recomenda-se uma ecografia abdominal isolada em homens com mais de 65 anos¹. Existe baixa evidência para rastreamento em mulheres, visto o único estudo randomizado sobre a questão não apresentou poder estatístico para uma análise adequada. Portanto, no momento não se recomenda rastreamento em nível populacional em mulheres²⁵.

Estudos relativamente pequenos evidenciaram a associação entre doença arterial periférica e AAA's. Contudo, a expectativa de vida diminuída e o alto risco cirúrgico desse tipo de paciente contrabalançam a maior prevalência nesse subgrupo. Não existem até o momento evidências inequívocas para o rastreamento em pacientes com doença arterial periférica²⁶.

Evidências sólidas correlacionam história familiar positiva com o risco de apresentar AAA, crescimento aórtico rápido e maior risco de ruptura. Apesar desse subgrupo não ter sido avaliado adequadamente nos estudos atuais, sugere-se o rastreamento de rotina nesses pacientes em ambos os gêneros^{27,28}. Da mesma forma, dada a frequente concomitância de aneurismas periféricos (ilíaca, femoral, poplítea) e AAA's, também se recomenda rastreamento nesse grupo a cada 5-10 anos²⁹. A frequência ideal de exames subsequentes não foi avaliada de forma adequada nos ensaios randomizados, mas uma modelagem utilizando um banco de dados de 15.000 pacientes³⁰ sugere que os intervalos devem ser estratificados conforme o diâmetro do

aneurisma. Para aneurismas entre 3,0 a 3,9 cm, sugere-se intervalos de 3 anos entre exames, enquanto para AAA's entre 4,0 a 4,9 cm recomenda-se exames anuais. Somente quando o aneurisma alcança 5,0 cm, os intervalos diminuem para 3 a 6 meses. Apesar de existirem informações limitadas em relação à qual a conduta ideal para pacientes com ectasia de aorta (diâmetro aórtico < 3,0cm), é justificável em nova ecografia em 5 a 10 anos em pacientes com boa expectativa de vida³¹.

2.2 ETIOLOGIA

É fato que os casos de AAA se agrupam em certas famílias e há evidências mostrando forte componente genético no risco^{32,33}. Estudos com gêmeos relataram que a herança genética pode chegar a 70%. O registro sueco de gêmeos relatou que um gêmeo monozigótico tem 24% de probabilidade de ter um aneurisma, em oposição a apenas 4,8% em gêmeos dizigóticos se o outro gêmeo tiver um aneurisma^{33,35}. A história familiar positiva mostrou aproximadamente o dobro do risco de desenvolver AAA nesses estudos. Indivíduos com AAA de ocorrência familiar são mais propensos a apresentar ruptura, porém menos propensos a ter doença cardíaca quando a comparados casos de aneurismas sem história familiar^{36,37}, o que leva alguns especialistas a considerarem uma intervenção em diâmetros menores que o habitual para os casos não familiares.

A hereditariedade no AAA pode ser mendeliana (um único gene) ou não mendeliana, com uma causa mais complexa devido a uma variação de genes. Doenças genéticas raras, como a síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, síndrome de Loey-Dietz e displasia fibromuscular, que podem causar aneurismas da aorta abdominal, são exemplos de hereditariedade mendeliana, entretanto, essas são doenças e, análises epidemiológicas, revelaram que apenas 10 a 20% dos pacientes com AAA têm pelo menos um parente com

doença genética. Isso pode sugerir que um mecanismo mais complexo, em vez da variação de um único gene, pode estar por trás da genética como causa do AAA. Há mais evidências sugerindo que mecanismos epigenéticos (fatores de risco ambientais e comportamentais) desempenham papel importante na doença vascular relacionada a esse processo³⁷. A epigenética refere-se a modificações hereditárias e adquiridas no genoma que alteram a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. Em alguns casos, as modificações epigenéticas são estáveis e transmitidas às gerações futuras, mas muitas modificações são relativamente dinâmicas e respondem a sugestões ambientais³⁸. Modificações epigenéticas incluem metilação do DNA, modificações de histonas e RNA não codificante, que podem interagir diretamente com a sequência primária de nucleotídeos e regular a expressão gênica. As metiltransferases são enzimas que metilam o DNA e os elementos de suporte, incluindo histonas, para alterar a atividade gênica e a estrutura da cromatina. A metilação do DNA é um poderoso mecanismo epigenético que é importante na manutenção da estrutura do DNA, estabilidade cromossômica, inativação e, mesmo, ativação de cromossomos. Ocorre naturalmente como resultado do envelhecimento e da diferenciação celular, mas também é reconhecida como um importante modificador do risco de doenças. Estudos recentes têm investigado o papel deste processo na patogênese do AAA. Um grande estudo que avaliou o DNA de células mononucleares do sangue periférico de controles de pacientes com AAA relatou que a metilação global do DNA foi significativamente maior em homens com AAA grandes em comparação com AAA pequenos e controles. Células Musculares Lisas de Vasos isoladas de pacientes com aneurisma mostram níveis alterados de metilação do DNA. O avanço da idade, tabagismo e inflamação são os principais fatores de risco de AAA que podem ter um impacto substancial nos padrões de metilação do DNA. Estudos no envelhecimento mostraram hipometilação em todo o genoma e hipermetilação específica do promotor da senescência/senilidade. Indivíduos tabagistas têm níveis mais baixos de metilação do que os não fumantes. A cessação do tabagismo resulta na

restauração parcial do estado de metilação do DNA, mas nunca foi completamente revertido para níveis de não-fumantes. Ainda não está claro, entretanto, se as alterações na metilação do DNA são causa ou consequência dos processos inflamatórios-degenerativos³⁹ **Figura 2.**

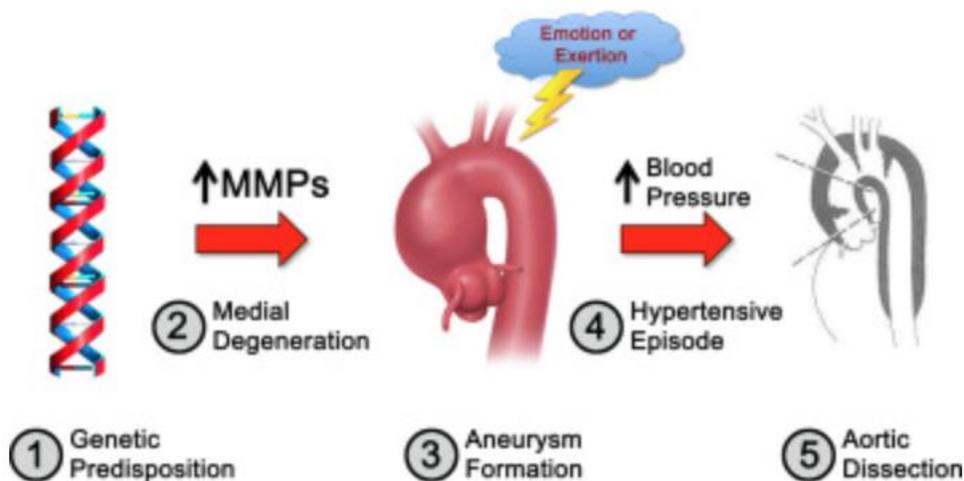


Figura 2: Predisposição genética de desenvolvimento de AAA

2.3 INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

A indicação para a cirurgia profilática eletiva é muito semelhante nas três diretrizes sobre a gestão dos AAA publicadas nos últimos dois anos^{2,5,40}. Recomenda-se que os pacientes com um AAA infrarrenal ou justarrenal $\geq 5,5$ cm sejam submetidos a intervenções eletivas. Os indivíduos com um AAA infrarrenal ou justarrenal de 5,0 cm a 5,4 cm podem ser considerados para intervenção eletiva. As intervenções invasivas devem ser consideradas nas mulheres quando o diâmetro máximo do AAA atinge 5,0 cm. Se a taxa de crescimento do AAA for superior a 10 mm/ano, está indicada um reparo convencional do aneurisma por cirurgia aberta ou tratamento endovascular (EVAR), independentemente do diâmetro do AAA **Figura 3.**

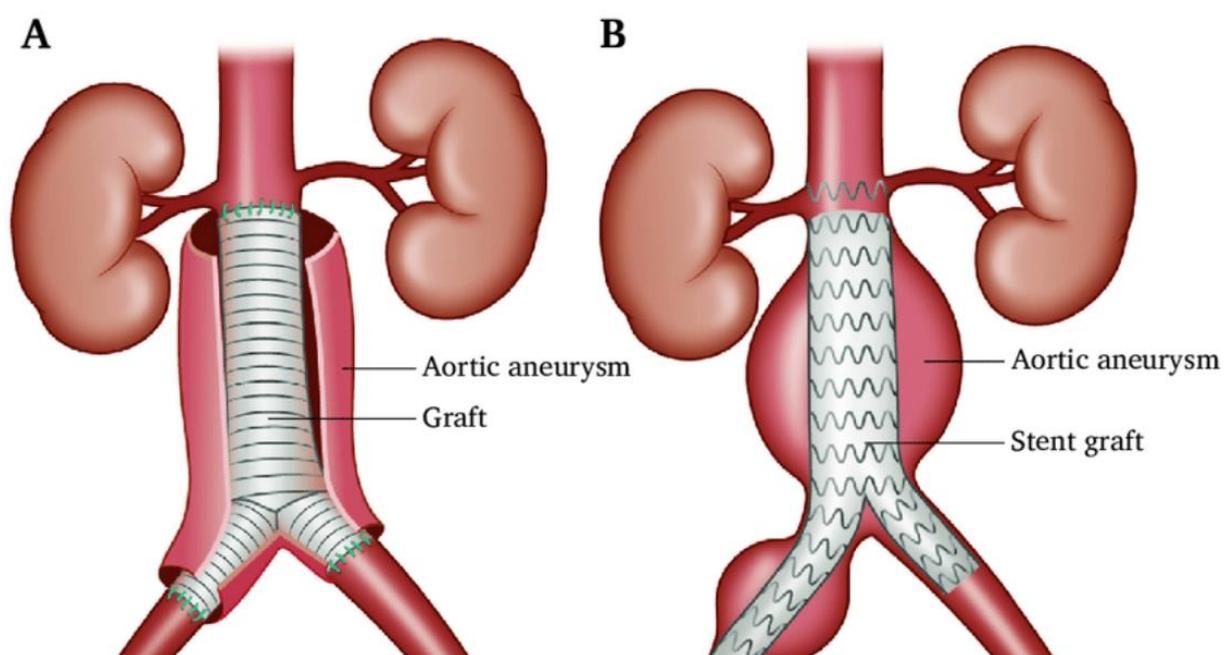


Figura 3: **A** – cirurgia aberta e **B** – cirurgia endovascular para AAA

Nem as diretrizes da Society for Vascular Surgery (SVS)² nem as da European Society for Vascular Surgery (ESVS)⁵ referem para os homens que uma intervenção já pode ser considerada a partir de um diâmetro de AAA de 5,0 cm. É de salientar que estas recomendações se aplicam exclusivamente ao AAA fusiforme. Devido à falta de dados, não é possível fazer afirmações baseadas em evidências no que respeita à indicação para cirurgia em doentes com AAA sacular excêntrico. Os aneurismas saculares são raros⁵. Em uma análise de 206 AAAs rotos, aneurismas saculares foram observados em 4,4% dos casos⁴¹. No entanto, em geral, a indicação de tratamento intervencionista é estabelecida mais precocemente nos pacientes com AAA sacular devido ao maior risco de rutura.

Liu et al.⁴² verificaram numa meta-análise (32 estudos de coorte, 74 969 doentes) que as mulheres submetidas a EVAR apresentavam uma mortalidade aos 30 dias significativamente mais elevada do que os homens (odds ratio 1,67; intervalo de confiança de 95% [1,50; 1,87]; $p < 0,001$). Do mesmo modo, as taxas de outras complicações, como a isquemia das extremidades inferiores, bem como as complicações renais e cardíacas após o EVAR, foram

mais elevadas nas mulheres do que nos homens. Além disso, a sobrevivência a longo prazo foi reduzida nas mulheres (rácio de risco 1,23; [1,09; 1,38]; $p = 0,001$). Em contrapartida, não foram identificadas diferenças significativas entre os gêneros no que diz respeito a reintervenções precoces e tardias ou *endoleaks*. Os autores referem como razões para os resultados mais desfavoráveis após EVAR nas mulheres em comparação com os homens o diâmetro relativamente maior do AAA nas mulheres no momento da intervenção, se a indicação para intervenção se baseasse num diâmetro de AAA de 5,5 cm como nos homens (os diâmetros da aorta nas mulheres são mais pequenos), bem como a idade mais avançada das mulheres em comparação com os homens e a situação anatômica menos favorável com vasos de acesso mais pequenos para intervenção endovascular e uma anatomia do colo aneurismático mais hostil. Assim, estes achados confirmam os resultados de uma meta-análise anterior⁴³, que também mostrou que a morfologia do AAA nas mulheres é menos favorável ao EVAR do que nos homens. Para além disso, a taxa de mortalidade aos 30 dias é quase duas vezes mais elevada nas mulheres do que nos homens, tanto após EVAR como após cirurgia aberta. Por conseguinte, os limiares de indicação baseados no gênero e no diâmetro máximo isolado do AAA podem ser imprecisos.

2.4 ÍNDICE AORTA\SUPERFÍCIE CORPORAL

Dadas as diferenças de gênero no tamanho da aorta, a utilização de um diâmetro absoluto de AAA para intervenção seleciona as mulheres para cirurgia com um tamanho de AAA proporcionalmente maior⁴⁴. O diâmetro do aneurisma indexado a superfície corporal, o IAS **Figura 4**, demonstrou ser mais confiável do que o diâmetro aórtico para dissecação, ruptura e morte em pacientes com aneurismas de aorta torácica⁴.

$$\text{DuBois Formula: BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3,600}}$$

Figura 4: fórmula de Dubois e Dubois para o cálculo de superfície corporal

No entanto, o IAS apresenta limitações importantes. Uma vez que a área de superfície corporal é influenciada pelo peso e pela altura, as flutuações significativas de peso podem afetar a precisão do cálculo do IAS. O aumento ou a perda de peso pode levar a alterações na área de superfície corporal, afetando subsequentemente o valor do ASI. As flutuações de peso, especialmente durante períodos curtos, podem resultar em variações no ASI que não refletem necessariamente alterações reais no risco de ruptura do aneurisma.

Além disso, as rápidas flutuações de peso podem colocar desafios no acompanhamento exato da progressão do aneurisma e na avaliação do risco associado. Se o ASI for calculado em diferentes momentos com alterações notáveis no peso, as variações resultantes no índice podem não fornecer uma base consistente ou confiável para avaliar o estado do aneurisma ou prever o seu comportamento. Isso pode introduzir imprecisões e complexidades na avaliação de risco, potencialmente afetando o processo de tomada de decisão para o tratamento do paciente.

2.5 ÍNDICE AORTA\ALTURA

Pessoas mais altas tendem a apresentar uma maior dimensão da aorta. Essa associação tem sido atribuída, em parte, à necessidade de um maior volume sanguíneo para suprir tecidos e órgãos em corpos mais altos, o que poderia demandar um maior calibre da aorta para acomodar esse fluxo sanguíneo aumentado.

O IAA é uma medida que relaciona o tamanho da aorta com a altura do paciente. O conceito subjacente à utilização do IAA, tal como explorado por Zafar et al⁶, baseia-se na noção

de que um índice mais simples, baseado na altura, poderia potencialmente oferecer um método confiável para avaliar o risco de complicações nos aneurismas da aorta sem a necessidade de incorporar cálculos do peso e da área de superfície corporal. Esta simplificação poderia tornar a avaliação do risco mais acessível e possivelmente mais padronizada em diferentes populações de pacientes.

Embora esse estudo de Zafar tenha se concentrado em aneurismas de aorta torácica (AAT), a metodologia e os resultados sugerem uma aplicabilidade mais ampla. Na avaliação dos AAA, a estratificação do risco é crucial para decidir os intervalos de vigilância e o momento da intervenção cirúrgica. A abordagem tradicional tem sido a utilização do diâmetro máximo da aorta como critério primário. No entanto, este método não leva em conta fatores específicos do indivíduo, como o tamanho do corpo ou predisposições genéticas, que podem influenciar o risco de ruptura do aneurisma, independentemente do seu diâmetro.

Os potenciais benefícios da aplicação de um índice baseado na altura, como o IAA, no tratamento do AAA incluem a possibilidade de adaptar a avaliação de risco às características individuais do paciente, especialmente nos extremos de altura, onde o diâmetro isoladamente pode não representar o risco real de complicações. A utilização da altura como fator simplifica o cálculo, tornando-o mais fácil de aplicar em diferentes contextos, incluindo em ambientes com recursos limitados.

No entanto, as limitações também devem ser consideradas. Os estudos diretos sobre a aplicabilidade do IAA à AAA são limitados, sendo necessários mais estudos para validar a sua utilização neste contexto específico. O AAT e o AAA podem diferir no seu desenvolvimento, fatores de risco e resultados cirúrgicos, sugerindo que as conclusões dos estudos sobre o AAT podem não ser totalmente extrapoladas para o AAA.

3. JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA

A evolução tecnológica tem facilitado o desenvolvimento de excelentes ferramentas em estratificação de risco na medicina. Esses avanços nos permitem avaliar de forma não invasiva diferentes aspectos da anatomia da aorta com grande precisão. O grande desafio torna-se definir a melhor estratégia e a sequência de avaliação complementar da forma mais racional possível, garantindo não só a melhor assertividade na avaliação, mas também o maior benefício considerando os custos assistenciais.

Na prática clínica, observa-se que um número considerável de pacientes submetidos a exames que avaliam o diâmetro do aneurisma, mas a relação com o tamanho da aorta nativa não é considerado, podendo acarretar em procedimentos desnecessários em alguns pacientes e o retardo em indicar intervenção em outros. O IAA permite uma equalização entre o tamanho do indivíduo e a dilatação aneurismática, potencialmente conferindo maior precisão na indicação do reparo. Embora o IAA apresente boas evidências para o uso na indicação de cirurgia nos AAAs, seu uso ainda não foi disseminado na prática clínica usual.

Com o objetivo de avaliar o IAA em uma população diversa às avaliadas até o momento, que incluíram exclusivamente pacientes americanos e europeus, o presente estudo busca avaliar a mortalidade intra-hospitalar e o estado sintomático do AAA utilizando o IAA em uma população do sul do Brasil.

4. OBJETIVOS:

4.1 Objetivo Principal:

Avaliar o IAA como preditor de *status* sintomático ou ruptura em pacientes com AAA

4.2 Objetivos Secundários:

- 1) avaliar o IAA como preditor de mortalidade intra-hospitalar
- 2) avaliar o diâmetro máximo do aneurisma como preditor de *status* sintomático ou ruptura em pacientes com AAA
- 3) avaliar o diâmetro máximo do aneurisma como preditor de mortalidade intra-hospitalar

5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços nas últimas décadas no conhecimento da fisiopatologia da doença aórtica, dos mecanismos envolvidos na progressão dos aneurismas, assim como dos preditores de risco de eventos, a elevada morbidade e mortalidade desta doença justifica a incessante pesquisa na área.

No campo dos métodos diagnósticos, a evolução dos equipamentos de imagem, com melhorias técnicas, possibilidade de técnicas de reconstrução, assim como treinamento e maior experiência de profissionais podem permitir avaliação tanto anatômica quanto funcional com ótimo desempenho. A escolha do teste mais adequado para cada paciente deve levar em consideração as características específicas de cada indivíduo, a disponibilidade, as condições locais e o custo.

Um dos grandes desafios no manejo do AAA é identificar o melhor momento de realizar sua correção cirúrgica. Embora os estudos randomizados realizados nas décadas passadas sugiram intervenção a nível populacional em diâmetros >5,0cm em mulheres e >5,5cm em homens, é sabido que ocorrem rupturas em diâmetros menores. Identificar os pacientes de maior

risco para ruptura ainda não é possível utilizando-se exclusivamente o diâmetro do aneurisma como único fator decisório.

Incluímos nesse estudo pacientes consecutivos submetidos à correção aberta e EVAR de AAA no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Buscamos, com isso, obtermos dados regionais. A análise de dados regionais sobre aneurismas aórticos desempenha um papel crucial no entendimento das variações epidemiológicas e na implementação de estratégias de saúde pública ajustadas a contextos específicos. Essas dilatações patológicas da aorta representam uma condição médica de alta letalidade, cuja incidência, prevalência e mortalidade exibem disparidades significativas entre diferentes regiões, atribuíveis a fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos. O estudo detalhado dessas variáveis regionais permite uma melhor compreensão das dinâmicas da doença, facilitando o desenvolvimento de protocolos de triagem e intervenções preventivas mais eficazes, que podem ser personalizados para atender às necessidades de populações específicas, otimizando assim os resultados clínicos e a alocação de recursos de saúde. Além disso, a análise comparativa de dados de aneurismas aórticos entre diferentes regiões oferece uma plataforma inestimável para a identificação de fatores de risco locais e a adaptação de abordagens terapêuticas. Isso é particularmente relevante para a identificação de comportamentos de risco e comorbidades associadas que podem variar significativamente entre as populações. Tal abordagem científica não apenas promove a personalização do manejo clínico, mas também facilita a colaboração internacional e o compartilhamento de conhecimento, contribuindo para o avanço das práticas globais no diagnóstico, tratamento e prevenção de aneurismas aórticos. Este esforço colaborativo visa a maximização da eficácia terapêutica e a redução da carga global associada a essa condição médica grave.

6. REFERENCIAS

1. Wanhainen A, Verzini F, van Herzelee I, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(1):8–93. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020.
2. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2–77.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2017.10.044.
3. Patel PB, De Guerre LEVM, Marcaccio CL, Dansey KD, Li C, Lo R, Patel VI, Schermerhorn ML. Sex-specific criteria for repair should be utilized in patients undergoing aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2022 Feb;75(2):515-525. doi: 10.1016/j.jvs.2021.08.060. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34506899; PMCID: PMC8963251.
4. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS, Elefteriades JA. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jan;81(1):169-77. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.026. Erratum in: *Ann Thorac Surg.* 2007 Dec;84(6):2139. PMID: 16368358.
5. Lo RC, Lu B, Fokkema MT, Conrad M, Patel VI, Fillinger M, Matyal R, Schermerhorn ML; Vascular Study Group of New England,. Relative importance of aneurysm diameter and body size for predicting abdominal aortic aneurysm rupture in men and women. *J Vasc Surg.* 2014 May;59(5):1209-16. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.104. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24388278; PMCID: PMC4004688.
6. Zafar MA, Li Y, Rizzo JA, Charilaou P, Saeyeldin A, Velasquez CA, Mansour AM, Bin Mahmood SU, Ma WG, Brownstein AJ, Tranquilli M, Dumfarth J, Theodoropoulos P, Thombre K, Tanweer M, Erben Y, Peterss S, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 May;155(5):1938-1950. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.140. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29395211.
7. Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, Roselli EE, Johnston D, Hammer D, Schoenhagen P, Griffin BP, Desai MY. Aortic Cross-Sectional Area/Height Ratio and Outcomes in Patients With a Trileaflet Aortic Valve and a Dilated Aorta. *Circulation.* 2016 Nov 29;134(22):1724-1737. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022995. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27770001.
8. Khan MA, Nejm B, Faateh M, Mathlouthi A, Aurshina A, Malas MB. Association of abdominal aortic aneurysm diameter indexed to patient height with symptomatic

presentation and mortality. *J Vasc Surg.* 2022 May;75(5):1606-1615.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2021.10.055. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34793921

9. Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation.* 2011;124(10):1118–1123. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030379
10. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br J Surg.* 2016;103(9):1125–1131. doi: 10.1002/bjs.10173.
11. Grøndal N, Sjøgaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial) *Br J Surg.* 2015;102(8):902–906. doi: 10.1002/bjs.9825.
12. Lee ES, Pickett E, Hedayati N, Dawson DL, Pevec WC. Implementation of an aortic screening program in clinical practice: implications for the Screen for Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAAVE) act. *J Vasc Surg.* 2009;49(5):1107–1111. doi: 10.1016/j.jvs.2008.12.008.
13. Santo AH, Puech-Leão P, Krutman M. Trends in abdominal aortic aneurysm-related mortality in Brazil, 2000-2016: a multiple-cause-of-death study. *Clinics.* 2021;76:e2388. doi: 10.6061/clinics/2021/e2388.
14. Ulug P, Powell JT, Sweeting MJ, et al. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg.* 2016;103(9):1097–1104. doi: 10.1002/bjs.10225.
15. Ullery BW, Hallett RL, Fleischmann D. Epidemiology and contemporary management of abdominal aortic aneurysms. *Abdom Radiol.* 2018;43(5):1032–1043. doi: 10.1007/s00261-017-1450-7.
16. Nobre MRC, Bernardo WM. Diretrizes AMB/CFM. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(4):290. doi: 10.1590/S0104-42302002000400027.
17. Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart.* 2014;9(1):159–170. doi: 10.1016/j.gheart.2013.12.009.
18. Sidloff D, Stather P, Dattani N, et al. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation.* 2014;129(7):747–753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005457.
19. Santo AH, Puech-Leão P, Krutman M. Trends in abdominal aortic aneurysm-related mortality in Brazil, 2000-2016: a multiple-cause-of-death study. *Clinics.* 2021;76:e2388. doi: 10.6061/clinics/2021/e2388.

20. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;330(7494):750. doi: 10.1136/bmj.38369.620162.82.
21. Scott RAP, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg*. 1995;82(8):1066–1070. doi: 10.1002/bjs.1800820821.
22. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD002945. doi: 10.1002/14651858.CD002945.pub2.
23. Lederle FA. The last (randomized) word on screening for abdominal aortic aneurysms. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1767–1768. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6663.
24. Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, et al. Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. *Circulation*. 2016;134(16):1141–1148. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022305.
25. LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):281–290. doi: 10.7326/M14-1204.
26. Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2005;41(5):741–751. doi: 10.1016/j.jvs.2005.01.055.
27. Akai A, Watanabe Y, Hoshina K, et al. Family history of aortic aneurysm is an independent risk factor for more rapid growth of small abdominal aortic aneurysms in Japan. *J Vasc Surg*. 2015;61(2):287–290. doi: 10.1016/j.jvs.2014.07.007.
28. Verloes A, Sakalihan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *J Vasc Surg*. 1995;21(4):646–655. doi: 10.1016/S0741-5214(95)70196-6.
29. Ravn H, Wanhainen A, Björck M. Risk of new aneurysms after surgery for popliteal artery aneurysm. *Br J Surg*. 2008;95(5):571–575. doi: 10.1002/bjs.6074.
30. Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell JT, Thompson SG. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms. *JAMA*. 2013;309(8):806–813. doi: 10.1001/jama.2013.950.
31. Hamel C, Ghannad M, McInnes MDF, et al. Potential benefits and harms of offering ultrasound surveillance to men aged 65 years and older with a subaneurysmal (2.5-2.9 cm) infrarenal aorta. *J Vasc Surg*. 2018;67(4):1298–1307. doi: 10.1016/j.jvs.2017.11.074.

32. Wahlgren CM, Larsson E, Magnusson PKE, Hultgren R, Swedenborg J. Genetic and environmental contributions to abdominal aortic aneurysm development in a twin population. *J Vasc Surg*. 2010;51(1):3–7. doi: 10.1016/j.jvs.2009.08.036.
33. Shalhub S, Wallace S, Okunbor O, Newhall K. Genetic aortic disease epidemiology, management principles, and disparities in care. *Semin Vasc Surg*. 2021;34(1):79–88. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2021.02.012.
34. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2009;49(1):47–50. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.012.
35. Jones GT, Hill BG, Curtis N, et al. Comparison of three targeted approaches to screening for abdominal aortic aneurysm based on cardiovascular risk. *Br J Surg*. 2016;103(9):1139–1146. doi: 10.1002/bjs.10224.
36. van de Luitgaarden KM, Bastos Gonçalves F, Hoeks SE, et al. Familial abdominal aortic aneurysm is associated with more complications after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2014;59(2):275–282. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.029.
37. Gomez D, Swiatlowska P, Owens GK. Epigenetic control of smooth muscle cell identity and lineage memory. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(12):2508–2516. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305044.
38. Hof FNG, Ruigrok YM, Lee CH. Shared genetic risk factors of intracranial, abdominal, and thoracic aneurysms. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3):e004150. doi: 10.1161/JAHA.117.004150.
39. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet*. 2008;40(2):217–224. doi: 10.1038/ng.72.
40. Debus ES, Heidemann F, Gross-Fengels W, et al. S3-Leitlinie zu Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bauchaortenaneurysmas. *AWMF-Registernummer 004-14. Stand 07.07.2018*
41. Kristmundsson T, Dias N, Resch T, Sonesson B. Morphology of small abdominal aortic aneurysms should be considered before continued ultrasound surveillance. *Ann Vasc Surg*. 2016;31:18–22.
42. Liu Y, Yang Y, Zhao J, et al. Systematic review and meta-analysis of sex differences in outcomes after endovascular aneurysm repair for infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2020;71:283–296.
43. Ulug P, Sweeting MJ, von Allmen RS, Thompson SG, Powell JT. SWAN Collaborators: Morphological suitability for endovascular repair, non-intervention rates, and operative mortality in women and men assessed for intact abdominal aortic aneurysm repair: systematic reviews with meta-analysis. *Lancet*. 2017;389:2482–2491

44. Forbes TL, Lawlor DK, DeRose G, et al. Gender differences in relative dilatation of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2006;20: 564–8.

7. PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL

Aortic Height Index as a Predictor of Symptomatic Status in Patients With AAA in a Southern Brazilian Population

Alexandre A. Pereira MD, PhD, Adamastor H. Pereira MD, PhD, Marco

Aurelio Grudtner MD, PhD, Luiz Francisco M. Costa MD, PhD, Ricardo

B. Paganella MD, Sharbel M. Boustany MD, Joel A. Longhi MSc, Rodrigo

W. Wainstein MD, PhD

Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Journal of Vascular Surgery, Volume 79, Issue 4, Supplement, 2024, Page 15S, ISSN 0741-5214, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2024.01.054>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521424001149>)

ABSTRACT

Background: Symptomatic abdominal aortic aneurysms (AAA) have an increased risk of rupture, which may result in potentially fatal consequences. The primary prognostic factor used to predict the likelihood of symptomatic presentation and rupture is the maximal AAA diameter. Previous studies have demonstrated that the patient's height modifies the

relationship between the aortic diameter and the occurrence of rupture, but this has not been tested in a Brazilian population

Aim: The aim of this study was to compare the effectiveness of using the aortic/height index (AHI) to the AAA diameter alone in risk-stratifying patients and predicting the likelihood of presentation with a symptomatic or ruptured aneurysm in a Brazilian population. Additionally, we evaluated the AHI as a predictor of in-hospital mortality.

Material and Methods: We included patients who had undergone open or endovascular aortic procedures at a single tertiary academic hospital between January 1, 2008, and March 2022. For this study, all patients who underwent infra-renal AAA repair were included for analysis, while patients with isolated iliac and thoracic or thoracoabdominal aneurysms were excluded. AHI was defined as the ratio of the AAA maximum diameter in centimeters and patient height in meters.

Results: We analyzed a total of 1157 patients who had undergone aortic procedures. After applying the exclusion criteria, we included 432 patients in the study. The mean age of the patients was 71.3 years, and 77% of the patients were male. The majority of the patients underwent endovascular aneurysm repair (EVAR; n=351). Overall in-hospital mortality was 8.3%, with 3.9% for asymptomatic (AS) cases (n=308) and 19% for symptomatic/rupture (SR) cases (n=124). Patients with SR had a significantly larger AAA than those with AS (5.7 vs 6.3cm, $p<0.001$) and higher AHI (3.4 vs 3.8, $p<0.001$). Aneurysm diameter was a significant predictor of symptoms (odds ratio [OR] = 1.38; 95% confidence interval [CI95%] = 1.198, 1.609). For every 1cm increase in aneurysm diameter, the chance of developing symptoms

increased by 38%. AHI was also a significant predictor of symptoms (OR= 1.71). For every 1cm/m increase in AHI, the chance of being SR increased by 71%. The area under the curve (AUC) for the prediction of in-hospital mortality was higher for AHI than for AAA diameter (ROC area, 0.686 vs 0.662), indicating that AHI is a better predictor of in-hospital mortality than aneurysm diameter alone.

Conclusion: AHI is an independent predictor of symptomatic status and in-hospital mortality in a Brazilian population. Further studies are needed to show that AHI can be used as an additional tool for selecting patients for intervention.

Introduction

An Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) is a pathological focal dilation of a segment of the abdominal aorta, typically diagnosed through imaging tests that reveal a maximal aortic diameter of $\geq 30\text{mm}$ ¹. The prevalence of AAA has been reported to range from 2% to 12%, with approximately 8% of men over the age of 65 being affected². AAA is predominantly asymptomatic unless it experiences rupture, which is a life-threatening event requiring urgent surgical or endovascular repair. Early identification and treatment of high-risk AAAs are crucial to mitigate the associated significant morbidity and mortality rates.

The most important risk factor for AAA rupture and symptoms is the size of the aneurysm and indication for repair of abdominal aortic aneurysm (AAA) has been based primarily on the maximal aortic diameter for decades⁴⁻⁷. Previous studies have found that

rupture rates in infrarenal AAAs < 5.5cm are about 1% per year. On the other hand, rupture rates for aneurysms 5.5-6.9cm are approximately 10% per year. Moreover, it's well known that women have increased risk of rupture compared to AAA of the same diameter in men⁸. Therefore, current guidelines suggest intervention when aortic dilatation exceeds 5.5 cm in men and 5.0 cm in women¹⁻³. However, this isolated parameter does not account for the vast variability in sizes and shapes among different populations and how it affects aortic diameter. Thus, indication thresholds based on gender and isolated AAA maximal diameter may be imprecise.

To address this issue, the aortic/size index (ASI) was developed, which is a relation of the patient's aneurysm diameter and their body surface area, calculated by the Dubois and Dubois formula⁹. In a study published in 2014 in the Journal of Vascular Surgery (JVS)¹⁰, the relative aneurysm diameter indexed to body size was found to be a better predictor of rupture than absolute diameter, especially in women. However, the ASI uses the patient's height and weight, so the risk of rupture would be affected by weight fluctuation, thereby introducing some imprecision to the index. Another indexation method solely based on height, the aortic/height index (AHI), has been proposed by some investigators for analyzing descending thoracic aortic aneurysms and has been proven to be predictive of complications¹¹. The AHI has also been found to be a predictive factor for death in patients with dilated aortic root and trileaflet aortic valve¹². Regarding AAA, a study published on the Journal of vascular Surgery in 2022 analyzing 64,595 patients from the Vascular Quality Initiative (VQI) concluded that AHI may be more precise in predicting symptomatic presentation and also 5-year mortality in asymptomatic patients¹³.

However, AHI's applicability in different populations has not yet been tested, as most data derive from this large north-American database (VQI). Therefore, the aim of this study is to evaluate the in-hospital mortality and symptomatic status of AAA using the AHI in a southern Brazilian population.

Material and Methods:

All patients who underwent open or endovascular aortic procedures in a single institution between January 2008, and March 2022, were retrospectively included in the study. For the mortality analysis, we included all patients who underwent AAA repair without visceral vessel incorporation techniques in endovascular cases and without clamping above the renal arteries in open surgery counterparts. To avoid multiple entries from the same patient, secondary procedures were excluded from the analysis. We also excluded patients with thoracic, thoracoabdominal, or isolated iliac aneurysms, even in cases of concomitant small AAA aneurysms. Moreover, all acute or chronic aortic diseases other than degenerative AAA were excluded. Patients with incomplete data that would hinder an adequate evaluation were also excluded.

Definitions and Variables

The primary variables in the present study were AAA maximum diameter, measured in the axial images of a computed tomography angiography (CTA), and the AHI which is the ratio of the AAA maximum diameter in centimeters and patient height in meters. Symptomatic status was defined by the operating surgeon, and rupture was confirmed on CTA or after surgical exploration. Chronic kidney disease (CKD) with severe loss of renal function and

kidney failure were defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60ml/min/1.73m².

Outcomes

The primary outcome was the assessment of the AHI as an independent predictor of symptoms or rupture in patients with AAA. Additionally, as a secondary outcome, we assessed aneurysm diameter and AHI as predictors of in-hospital mortality

Statistical Analysis:

Continuous variables were described using the median and interquartile range based on their data distribution. Categorical variables were presented using absolute (count) and relative (percentage) frequencies. Descriptive analyses were performed by stratifying patients based on their symptoms (asymptomatic or symptomatic + rupture).

Data distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Since the distribution was non-normal, the Mann-Whitney U test was used to compare asymptomatic and symptomatic patients regarding baseline characteristics. The χ^2 test was used to compare the frequencies of categorical baseline characteristics of asymptomatic and symptomatic patients, and the Yates Continuity Correction was applied when necessary.

Spearman Rank Correlations tests were conducted to verify if there was an association between aneurysm diameter, AHI, and symptoms. The Spearman's Rhô coefficients were obtained to assess the correlation.

Bivariate logistic regressions were performed to verify if aneurysm diameter and AHI (expressed in absolute values and stratified into groups) were predictors of symptoms, considering symptoms as the dependent binary variable (asymptomatic or symptomatic + rupture), and aneurysm diameter and AHI as independent variables.

The assumption of absence of outliers between the residuals was evaluated before performing the regressions. The Chi-Square Likelihood Ratio test was used to verify the significance of the generated model, and the Wald test was used to assess the significance of predictors. For predictor variables that showed statistical significance, the Odds Ratio was determined by the parameter (Exp(B)) and its confidence interval to assess their individual contribution in the model. The significance level adopted was $\alpha=0.05$.

Receiver operating characteristics (ROC) calculations were performed to compare bivariate logistic models for AAA diameter and AHI. The analysis presented the values of area under the curve, asymptotic 95% confidence interval, and p-value.

All analyses were conducted using the statistical software SPSS (IBM, Greenville, SC) version 25.0.

Results:

Study population:

A total of 1157 patients who had undergone aortic procedures were analyzed. After applying eligibility criteria, 432 patients who underwent AAA repair during the study period were included. There was a preponderance of male patients (77%), with a mean age of 71.3

years. The majority of patients were treated with endovascular aneurism repair (EVAR; n=351). Cardiovascular risk factors included previous or current smoking in 317 patients (73%), hypertension in 342 patients (92%), hyperlipidemia in 179 (41%), diabetes in 72 (16%) and CKD in 100 (23%). Men were taller (172cm vs 161cm; P<0.001) and weighed more (76kg vs 64kg; P<0.001) than women. The median aneurysm diameter was greater for men at the time of repair (6.0cm vs 5.5cm; P<0.001), but median AHI was 3.5 in both sexes. Most patients were white (92.8%), 3.4% were black, 1.7% were brown, and 1.1% were Asian. There was no difference in symptomatic status and mortality comparing different ethnicities. The detailed baseline characteristics are presented in **Table I**.

n = 432 (1135)			
	Asymptomatic (n=308)	Symptomatic (n=82) + Rupture (n=42) (n=124)	p-value
Age (years), median (IQR)	70.9 (65.1, 76.7)	69.4 (63.5, 75.7)	0.341
Sex			0.629
Male, n (%)	235 (76.3)	101 (80.8)	
Female, n (%)	73 (23.7)	25 (19.2)	
Race			0.923
Black, (%)	3.1	3.7	
Non- black, n (%)	96.9	96.3	
Body mass (kg), median (IQR)	74.0 (65.0, 85.0)	72.0 (63.0, 80.7)	0.279
Height (m), median (IQR)	1.7 (1.6, 1.7)	1.7 (1.6, 1.7)	0.233
Diameter (cm), median (IQR)	5.7 (5.2, 6.5)	6.3 (5.3, 7.9)	<0.001
AHI (cm/m), median (IQR)	3.4 (3.1, 3.9)	3.8 (3.3, 4.6)	<0.001
Prior chronic kidney disease, n (%)	63 (20.9)	38 (31.1)	0.080
Late chronic kidney disease, n (%)	90 (30.0)	55 (45.5)	0.008
Current smoker, n (%)	88 (28.9)	51 (41.5)	0.020
Ex-smoker, n (%)	137 (45.1)	42 (34.1)	0.172
Dyslipidemia, n (%)	134 (44.2)	44 (36.9)	0.184
Diabetes, n (%)	48 (15.8)	24 (20.3)	0.553
Hypertension, n (%)	263 (86.5)	106 (87.1)	0.921
Heart failure , n (%)	66 (21.8)	27 (22.0)	0.863

Symptomatic status:

Symptomatic/rupture patients had significantly larger AAAs than the asymptomatic patients (6.3cm vs 5.7cm, $P < 0.001$) and higher AHI (3.4 vs 3.8, $P < 0.001$). Moreover, the symptomatic patients were more frequently active smokers ($p = 0.02$) and had active neoplastic disease ($P = 0.04$). Eventough patients with asymptomatic and symptomatic/rupture had comparable rates of CKD at presentation (20% vs 29%; $P = 0.08$), late lost of renal function was more frequent in the second group (29% vs 44%; $P = 0.008$)

AAA diameter was a significant predictor of symptoms (oods ratio [OR] = 1.38; 95% confidence interval [95%CI] = 1.198, 1.609). For every 1 cm increase in AAA diameter, the chance of being symptomatic or ruptured increased by 38%. AHI was also a significant predictor of symptoms (OR= 1.71; 95%CI = 1.328, 2.217). For every 1 cm/m increase in AHI, the chance of being symptomatic or ruptured increased by 71%. When analyzing females exclusively, however, neither diameter nor AHI were predictors of symptoms. When stratified by groups, the likelihood that a person with an AHI between 3.6 and 4.5 ($n = 121$) is symptomatic is 1.7 times higher than those with an AHI between 3.0 and 3.5 ($n = 196$) and is 3.5 times higher if the AHI is > 4.5 ($n = 61$).

Mortality:

The overall in-hospital mortality rate was 8.3%, with 3.9% for elective cases ($n = 308$) and 19% for symptomatic\rupture cases ($n = 124$). Mortality in elective patients was driven by open repair (7,5%), as the mortality rate for asymptomatic patients who underwent EVAR was 1.6%.

The relationship between diameter and mortality increased proportionally when patients were analyzed with group stratification **Figure 1**, with patients with > 6.5 cm having the

highest mortality rate. The same trend was observed when patients were separated in asymptomatic and symptomatic\ruptured presentation. **Figure 2** When using AHI, however, the difference between groups increased more evenly, suggesting that outliers in height were categorized more appropriately. **Figure 3** The same trend was observed when groups were further divided into asymptomatic and symptomatic\rupture. **Figure 4** Area under the curve (AUC) for the prediction of in-hospital mortality was higher for AHI than for AAA diameter. The ROC area for AHI was 0.686 (95% CI, 0.593 to 0.778) compared to 0.662 (95% CI, 0.562 to 0.762) for AAA diameter alone, indicating that AHI could be a better predictor of mortality than aneurysm diameter alone.

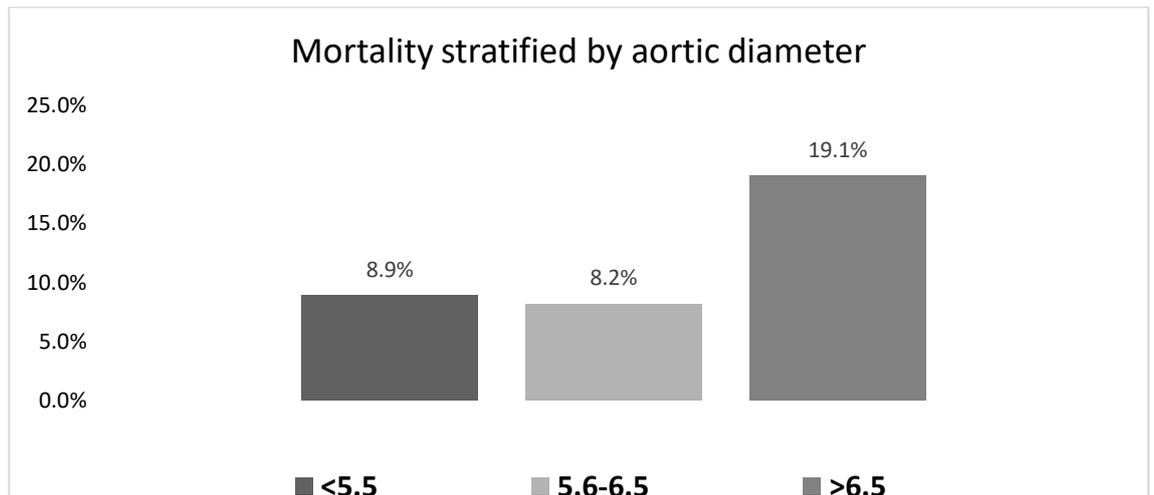


Figure 1: Mortality stratified by aortic diameter

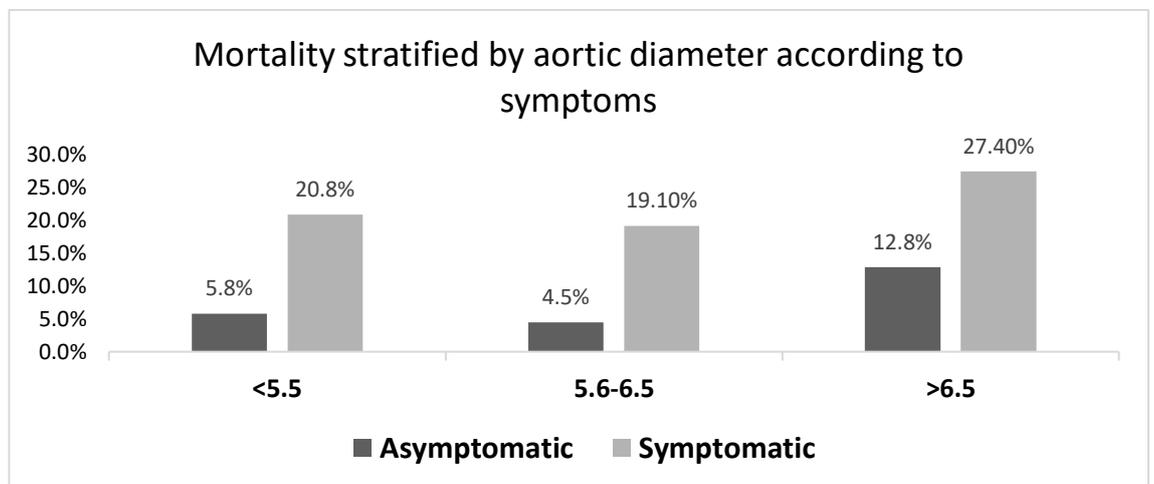


Figure 2: Mortality stratified by aortic diameter according to symptoms

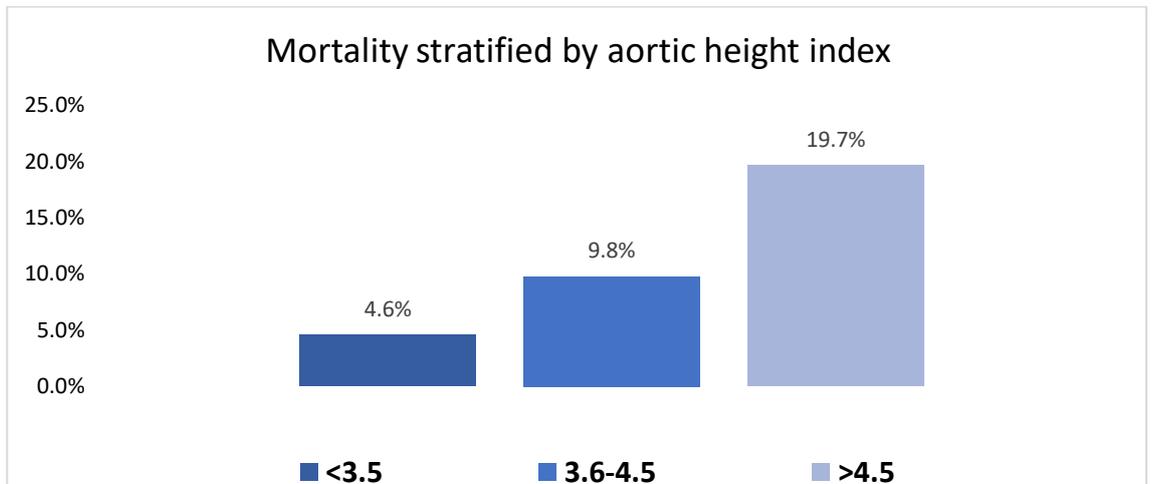


Figure 3: Mortality stratified by AHI

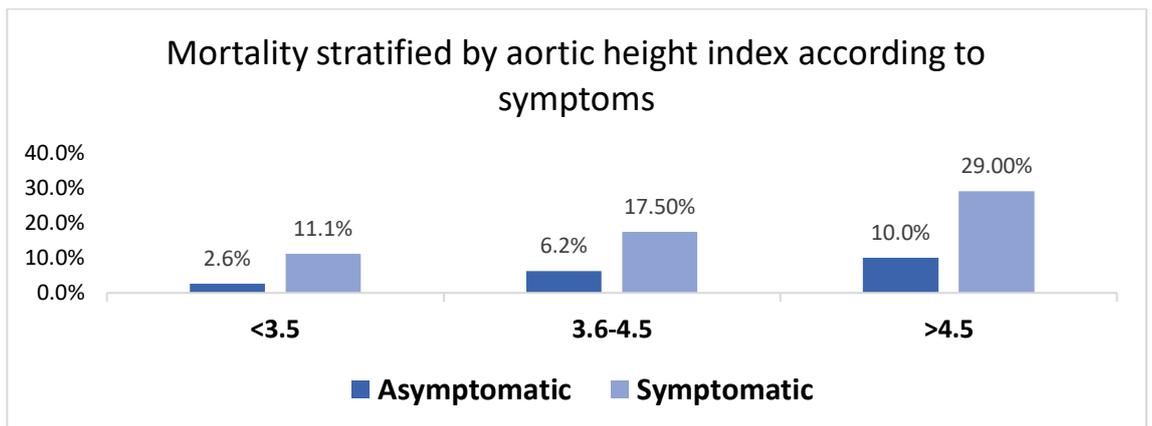


Figure 4: Mortality stratified by aortic height index according to symptoms

Discussion:

Although the diameter of AAAs has traditionally been a strong predictor of rupture and symptomatic manifestation, several studies have reported that a significant number of smaller AAAs can rupture depending on the quality of surveillance and individual risk factors¹⁴⁻¹⁹. The established diameter threshold for intervention is derived from studies conducted mainly in developed countries, therefore it may not be universally applicable to every country or population. Moreover, it may not be appropriate to classify patients solely based on AAA

diameter without considering factors such as height or body size. In our dataset, the AHI not only demonstrated superior accuracy in predicting patients who are more likely to present with symptomatic or ruptured AAA, but it was also found to be a better predictor of in-hospital mortality than absolute AAA diameter alone.

Recently in a large sample analysis of the Vascular Quality Initiative database (2003-2020) published on the *JVS*¹³, investigators compared the diameter-to-height index (DHI) to AAA diameter alone in risk-stratifying patients by predicting the likelihood of a presentation with a symptomatic or ruptured aneurysm. To calculate the DHI, the authors used both the patient's height and aneurysm diameter in centimeters and multiplied by 100, resulting in a number similar to the AHI. The symptomatic group were more likely to be women (24.6% vs 19.8%; $P < .001$) and African American (7.81% vs 4.44%; $P < .001$). The mean DHI was higher in the symptomatic group than in the asymptomatic group (mean DHI, 3.92 ± 1.1 vs 3.24 ± 0.7 ; $P < .001$). The adjusted odds of a symptomatic presentation increased with an increasing DHI (adjusted OR, 1.70; 95% CI = 1.59-1.83; $P < .001$).

Our results were strikingly similar to those observed by Kahn and cols¹³ regarding average height of symptomatic patients (172cm vs 173cm), ethnic background of patients (3.4% vs 4.9% black patients) and aneurysm diameter at the time of elective repair (5.6cm vs 5.7cm). Furthermore, the adjusted risk for symptomatic presentation per one-unit in AHI was exactly 1.7-fold and the AUC for the AHI model was significantly greater than the AUC for the AAA absolute diameter in both studies. However, when analyzing females exclusively neither diameter nor AHI were predictors of a symptomatic status in our study, a finding that was different from that observed by Kahn. This difference likely derives from the fact that our sample was significantly smaller, and women represented only 20% of symptomatic patients, making the statistical analysis less reliable.

According to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE)²⁰, the average height for adult men in Brazil is 1.73 meters (5 feet, 8 inches), while the average height for adult women is 1.60 meters (5 feet, 3 inches). However, there are regional variations in height **Figure 5**. In general, people in southern Brazil tend to be slightly taller than those in northern Brazil. This is thought to be partly due to genetic factors related to ethnic background as the south of Brazil was colonized mainly by European. However, other factors also play a role, such as differences in nutrition and healthcare. Although our objective was to validate the AHI in Brazil, we gathered data that can be applied more accurately only to a southern-Brazilian population. In this specific region, American and European studies seem to be directly applicable, something that can be used to administer public resources and efforts as regional data is still mounting.

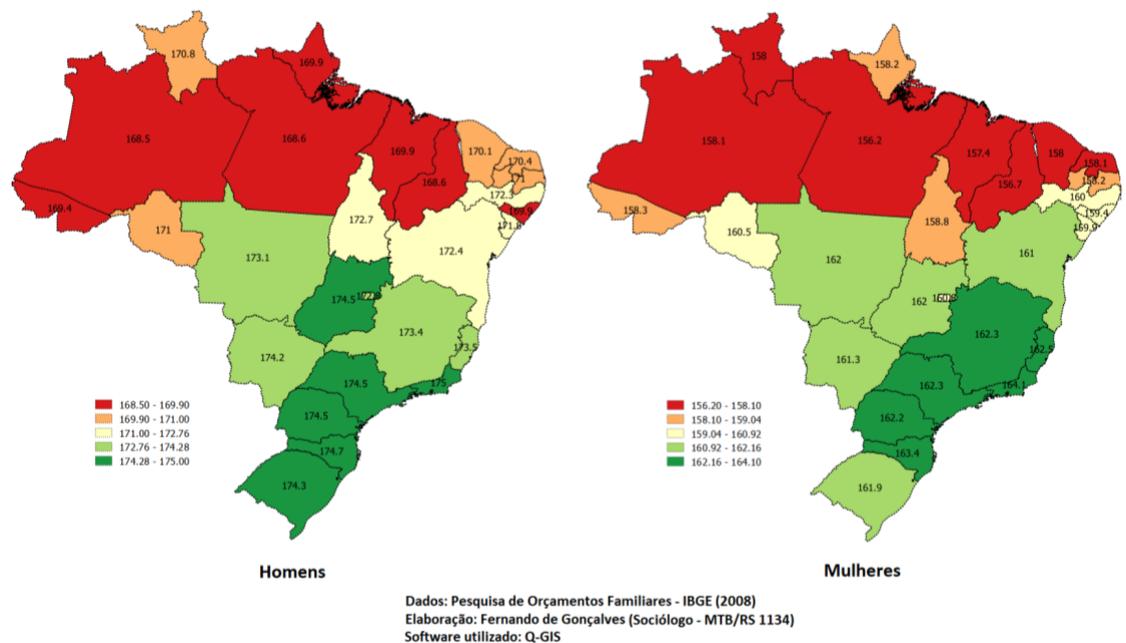


Figure 5: Median height of Brazilian population

This study's findings should be interpreted in light of its retrospective design and inherent limitations. It is estimated that 50% of patients with ruptured AAAs die before getting any medical help²¹. In this study we exclusively enrolled patients who had undergone interventions, omitting cases where AAA rupture resulted in mortality prior to hospital arrival, which may introduce a potential bias in the data. Furthermore, patient who presented with AAA ruptures more frequently had incomplete data on their charts and were excluded from the analysis. Another limitation is the study's restricted external validity since it pertains to a highly specific patient population. Notably, the Aortic Height Index (AHI) was not utilized as a parameter to determine the need for surgery. Therefore, we do not currently endorse the use of AHI as a substitute for the absolute aortic diameter, despite the intuitive notion that outliers might benefit from an indexing of their aortic diameter relative to their height.

Conclusion:

In our analysis of the present data AHI may be better predictor of symptomatic status and in hospital mortality than aortic diameter alone in a southern Brazilian population. Further prospective studies are needed in order to establish more secure guidelines in the management of AAA.

References:

1. Wanhainen A, Verzini F, van Herzele I, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(1):8–93. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020.

2. Mulatti GC, Joviliano EE, Pereira AH, Fioranelli A, Pereira AA, Brito-Queiroz A, Von Ristow A, Freire LMD, Ferreira MMDV, Lourenço M, De Luccia N, Silveira PG, Yoshida RA, Fidelis RJR, Boustany SM, de Araujo WJB, de Oliveira JCP. Brazilian Society for Angiology and Vascular Surgery guidelines on abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Bras*. 2023 Oct 30;22:e20230040. doi: 10.1590/1677-5449.202300402. PMID: 38021279; PMCID: PMC10648059.
3. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(1):2–77.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2017.10.044.
4. Powell JT. Final 12-year follow-up of Surgery versus Surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. *BJS Br J Surg*. 2007;94(6):702-708. doi:10.1002/bjs.5778
5. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins CK. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2010;51(5):1081-1087. doi:10.1016/j.jvs.2009.10.113
6. Cao P, De Rango P, Verzini F, Parlani G, Romano L, Cieri E. Comparison of Surveillance Versus Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair (CAESAR): Results from a Randomised Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(1):13-25. doi:10.1016/j.ejvs.2010.08.026
7. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Liitoy FN, Acher CW, et al. Immediate Repair Compared with Surveillance of Small Abdominal Aortic Aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346(19):1437-1444. doi:10.1056/NEJMoa012573

8. Ulug P, Powell JT, Sweeting MJ, et al. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg*. 2016;103(9):1097–1104. doi: 10.1002/bjs.10225.
9. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS, Elefteriades JA. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jan;81(1):169-77. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.026. Erratum in: *Ann Thorac Surg*. 2007 Dec;84(6):2139. PMID: 16368358.
10. Lo RC, Lu B, Fokkema MT, Conrad M, Patel VI, Fillinger M, Matyal R, Schermerhorn ML; Vascular Study Group of New England,. Relative importance of aneurysm diameter and body size for predicting abdominal aortic aneurysm rupture in men and women. *J Vasc Surg*. 2014 May;59(5):1209-16. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.104.
11. Zafar MA, Li Y, Rizzo JA, Charilaou P, Saeyeldin A, Velasquez CA, Mansour AM, Bin Mahmood SU, Ma WG, Brownstein AJ, Tranquilli M, Dumfarth J, Theodoropoulos P, Thombre K, Tanweer M, Erben Y, Peterss S, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 May;155(5):1938-1950
12. Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, Roselli EE, Johnston D, Hammer D, Schoenhagen P, Griffin BP, Desai MY. Aortic Cross-Sectional Area/Height Ratio and Outcomes in Patients With a Trileaflet Aortic Valve and a Dilated Aorta. *Circulation*. 2016 Nov 29;134(22):1724-1737. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022995. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27770001.

13. Khan MA, Nejim B, Faateh M, Mathlouthi A, Aurshina A, Malas MB. Association of abdominal aortic aneurysm diameter indexed to patient height with symptomatic presentation and mortality. *J Vasc Surg.* 2022 May;75(5):1606-1615.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2021.10.055. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34793921
14. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, Johansen HK. Rupture in small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1998 Nov;28(5):884-8.
15. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg.* 1999 Sep;230(3):289-96
16. Paraskevas K.I.Mikhailidis D.P.Andrikopoulos V.Bessias N.Bell S.P.R.Should the size threshold for elective abdominal aortic aneurysm repair be lowered in the endovascular era? Yes.*Angiology.* 2010; 61: 617-619
17. Kubiček L.Staffa R.Vlachovský R.Polzer S.Kružliak P.Incidence of small abdominal aortic aneurysms rupture, impact of comorbidities and our experience with rupture risk prediction based on wall stress assessment.*Cor Vasa.* 2015; 57: e127-e132
18. Kristmundsson T, Dias N, Resch T, Sonesson B. Morphology of Small Abdominal Aortic Aneurysms Should be Considered before Continued Ultrasound Surveillance. *Ann Vasc Surg.* 2016 Feb;31:18-22.
19. Galyfos G, Sigala F, Mpananis K, Vouros D, Kimpizi D, Theodoropoulos C, Zografos G, Filis K. Small abdominal aortic aneurysms: Has anything changed so far? *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Nov;30(8):500-504.

20. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/9050-pesquisa-de-orcamentos-familiares.html>
21. Tillman K, Lee OD, Whitty K. Abdominal Aortic Aneurysm: An Often Asymptomatic and Fatal Men's Health Issue. *American Journal of Men's Health*. 2013;7(2):163-168. doi:10.1177/1557988312464195

SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL

Efeito de diferentes modalidades de treinamento físico no consumo de oxigênio de pico em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio: uma revisão sistemática e metanálise

RESUMO

Existem diferentes formas não medicamentosas de manejo de pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio (IAM). O exercício físico (EF), por exemplo, é uma ferramenta de extrema importância, tanto na prevenção dos fatores de risco bem como no aumento do VO_{2pico} .¹⁸ O exercício aeróbico (EA) é o mais recomendado nas atuais diretrizes de reabilitação cardíaca.¹⁹⁻²¹ O principal motivo é que o EA é o mais simples de se realizar fora do ambiente hospitalar, sem necessidades de equipamentos.²² Em relação a eficácia, o EA parece apresentar resultados semelhantes em relação ao VO_{2pico} comparado a outros modelos, como por exemplo, exercício combinado (EC) (aeróbico + força na mesma sessão),²³ e superior a exercício de força (EDF).²⁴ No entanto, existe uma lacuna na literatura em relação a comparação da eficácia de diferentes tipos de EFs sobre o VO_{2pico} em indivíduos que sofreram IAM. Diante

disso, o objetivo do presente estudo foi conduzir uma revisão sistemática com metanálise comparando os efeitos de diferentes tipos de EFs sobre o VO₂pico de indivíduos que sofreram IAM.

ABSTRACT

O exercício físico pode aumentar o consumo máximo de oxigénio (VO₂pico) em pessoas que sofreram um IAM. No entanto, ainda existe uma lacuna na literatura em relação à eficácia dos diferentes tipos de intervenções. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos de diferentes modalidades de treinamento físico sobre o VO₂pico em pacientes pós-IAM. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed (MEDLINE), Biblioteca Cochrane, Scopus e Pedro. Foram incluídos estudos que avaliaram exercício aeróbico, exercício de força ou exercício combinado. Seis estudos preencheram os critérios de elegibilidade. O exercício aeróbico aumentou o VO₂pico em 6,07 ml.kg⁻¹.min⁻¹ quando comparado com o grupo de controle (GC) (p = 0,013). A comparação entre o exercício combinado e o grupo controle detectou uma diferença de 1,84 ml.kg⁻¹.min⁻¹, mas esta não foi significativa (p = 0,312). Concluimos, portanto, que o exercício aeróbico é a única modalidade eficaz para aumentar o VO₂pico em pacientes com IAM prévio quando comparado ao grupo controle.

INTRODUÇÃO

O IAM é uma doença que se caracteriza pela obstrução do lúmen da artéria coronária.⁵ Os principais fatores de risco são obesidade, diabetes, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo, estresse e histórico familiar, os quais podem acelerar o processo aterosclerótico (ATC) dos vasos sanguíneos, promovendo importante grau de isquemia miocárdica (IM).^{6,7}

Entre as diferentes formas não medicamentosas de manejo de pacientes com histórico de IAM, o EF destaca-se como uma ferramenta de extrema importância, tanto na prevenção de novos eventos, controle de fatores de risco, bem como no aumento do VO_{2pico} .¹⁸

BASE TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA

O EA tem se mostrado eficaz na redução dos fatores de risco bem como aumento da capacidade funcional em indivíduos de meia idade ou idosos nas diferentes DCVs.^{22, 37} Programas de EF que contemplem o EA são importantes para promover adaptações positivas no VO_{2pico} em indivíduos que sofreram IAM. Entretanto, é fundamental o manejo da intensidade de exercício para que se obtenha os resultados esperados durante uma intervenção.³⁸ O EA com alta intensidade parece ser o que apresenta maior magnitude de aumento no VO_{2pico} ($14,7 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).³⁰ Define-se EA com alta intensidade como aquele que atinge 85-95% do VO_{2pico} durante a atividade. Tal modalidade de treinamento além de apresentar boa aderência em programas de intervenção com EF, apresenta também aumento na capacidade oxidativa dos músculos e capacidade de transporte de glicose, conseqüentemente melhorando a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico.³⁹ O principal mecanismo de adaptação em função da alta intensidade está relacionado ao receptor- γ coativador- α de peroxissoma (PGC-1 α), o mais importante regulador da biogênese mitocondrial no músculo.⁴⁰

JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA

Não existe na literatura um consenso em relação à eficácia dos diferentes modelos de exercícios físicos em pacientes com histórico de IAM. O presente estudo realiza uma revisão

sistemática metanálise comparando os efeitos de diferentes tipos de EFs sobre o VO_{2pico} de indivíduos que sofreram IAM.

OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

Avaliar os efeitos de diferentes modelos de exercício físico sobre a capacidade funcional e qualidade de vida em indivíduos pós IAM.

4.2 Objetivo Secundário

Identificar magnitude do efeito do exercício aeróbico e exercício combinado sobre a capacidade funcional de pacientes com IAM prévio

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nos achados do presente estudo, o EA é associado a um aumento significativo no VO_{2pico} de indivíduos que sofreram IAM. Além disso, é a modalidade mais utilizada nos estudos incluídos na presente metanálise.

Efeito de diferentes modalidades de treinamento físico no consumo de oxigênio de pico

em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio: uma revisão sistemática e metanálise

Bourscheid G, Just KR, Costa RR, Petry T, Danzmann LC, Pereira AH, Pereira AA, Franzoni LT, Garcia EL. Effect of different physical training modalities on peak oxygen consumptions in post-acute myocardial infarction patients: systematic review and meta-analysis.

Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Jornal Vascular Brasileiro 2021 Aug 6;20:e20210056. doi: 10.1590/1677-5449.210056.

PMID: 34404997; PMCID: PMC8354336.

INTRODUÇÃO

A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCVs) representa cerca de 70% das mortes no mundo, chegando a aproximadamente mais de 38 milhões de mortes por ano.¹ No Brasil, a taxa de mortalidade por DCVs chega a 30%.² Entre 2008 e 2016, o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro efetuou 2,548,944 milhões de procedimentos envolvendo doença isquêmica do coração, variando de tratamento clínico para IAM até cirurgia de revascularização do miocárdio.³ Em 2018, o SUS gastou cerca de R\$ 3,700,000 milhões com procedimentos envolvendo isquemia miocárdica (IM).³ Estima-se que a mortalidade por IAM em 2017 foi em torno de 56%.⁴

O IAM é uma doença que se caracteriza pela obstrução do lúmen da artéria coronária.⁵ Os principais fatores de risco são obesidade, Diabetes, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo, estresse e histórico familiar, os quais podem acelerar o processo aterosclerótico (ATC) dos vasos sanguíneos, promovendo importante grau de IM.^{6, 7} O grau de irreversibilidade do processo ATC está diretamente associado a lesões avançadas, como por exemplo, fibroateromas.⁸ A necrose formada por um núcleo rico em lipídeos é ocasionada pela degradação da matriz extracelular, morte de células musculares lisas e apoptose das células espumosas, promovendo acúmulo de lipídeos.⁹ Por fim, os fibroateromas causam calcificação arterial, compondo parte da placa de oclusão, definidas pela presença de um trombo arterial.¹⁰

É importante compreender os aspectos fisiopatológicos do IAM. A redução na capacidade funcional é uma importante variável hemodinâmica, que sofre remodelamento pelo IAM. Alterações na capacidade de contratilidade do músculo cardíaco, impossibilitam

elevação da frequência cardíaca e pressão arterial em baixas cargas de esforço físico, reduzem o duplo produto, e geram um limiar isquêmico baixo no exercício físico.

O teste cardiopulmonar de exercício é considerado padrão ouro para avaliação da capacidade funcional, por meio do consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}).^{11, 12} Diferentes estudos demonstram que o VO_{2pico} é um preditor independente de mortalidade para indivíduos que sofreram IAM.¹³⁻¹⁵ Além disso, um aumento de $1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no VO_{2pico} está diretamente associado a uma redução de 10% no risco de mortalidade por DCVs.^{16, 17}

Entre as diferentes formas não medicamentosas para tratar o IAM, o exercício físico (EF) é uma ferramenta de extrema importância, tanto na prevenção dos fatores de risco, bem como no aumento do VO_{2pico} .¹⁸ O exercício aeróbico (EA) é o mais recomendado nas atuais diretrizes de reabilitação cardíaca.¹⁹⁻²¹ O principal motivo é que o EA é o mais simples de se realizar fora do ambiente hospitalar, sem necessidades de equipamentos.²² Em relação a eficácia, o EA parece apresentar resultados semelhantes em relação ao VO_{2pico} comparado a outros modelos, como por exemplo, exercício combinado (EC) (aeróbico + força na mesma sessão),²³ e superior a exercício de força (EDF).²⁴ No entanto, existe uma lacuna na literatura em relação a comparação da eficácia de diferentes tipos de EFs sobre o VO_{2pico} em indivíduos que sofreram IAM. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi conduzir uma metanálise comparando os efeitos de diferentes tipos de EFs sobre o VO_{2pico} de indivíduos que sofreram IAM.

MÉTODOS

Caracterização da Pesquisa

O estudo foi caracterizado como Revisão Sistemática com Metanálise. Foram seguidas as recomendações propostas pela *Cochrane Collaboration*²⁵ e pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA) Statement*²⁶. A presente revisão foi

previamente registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews*: PROSPERO (CRD42020182666).

Crêterios de Elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados os quais avaliaram o efeito do EF sobre VO₂pico em indivíduos que sofreram IAM, sem restri es de idade e gênero. Além disso, foram incluídos estudos que submetessem os indivíduos   cirurgia de revasculariza o do miocárdio/endovascular ou tratamento conservador com medicamento antitrombótico para reverter o quadro de isquemia.

Os modelos de EF foram restritos a três tipos: EA, EDF e EC, sem restri o em rela o ao tipo de exercício, instrumentos, intensidade, dura o da sessão, frequência semanal, volume ou intervalo de descanso. A dura o mínima da interven o foi fixada em 6 semanas e que tenha sido realizada de modo supervisionado. O período de seguimento foi determinado em fun o do conhecimento que para efeito positivo no VO₂pico   necessário um tempo mínimo de 6 semanas em pacientes após IAM.

Além disso, os estudos deveriam apresentar compara es dos resultados com grupo de indivíduos que não realizaram exercício (grupo controle) ou realizaram o exercício preconizado pelas diretrizes (grupo controle padrão pela literatura – EA de MI). Apenas foram incluídos estudos que não relataram haver diferença significativa entre os grupos antes do início do período de seguimento. Não houve restri es na data de publica o para inclusão dos estudos na revisão, bem como, estudos publicados em inglês e português foram incluídos para análise.

Crêterios de Exclusão

Foram excluídos da presente revisão sistemática estudos que comparassem técnicas cirúrgicas com técnicas não cirúrgicas. Além disso, foram excluídos estudos observacionais, ou estudos que não apresentassem dados suficientes para a extração dos dados.

Procedimentos para Coletas de Dados

Estratégia de Busca

Os artigos inicialmente passaram por um filtro no software EndNote para excluirmos as duplicatas. Após isso, foram analisados títulos e resumos baseados nos critérios de elegibilidade por dois avaliadores independentes e com experiência. Após a seleção dos artigos, foram analisados na íntegra aqueles que preencheram os critérios de elegibilidade. Não foi utilizado filtro para data de publicação visando abranger maior gama de estudos.

Utilizamos os seguintes bancos de dados eletrônicos: PubMed (MEDLINE – *US National Library of Medicine*), *Cochrane Library*, Scopus e PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*). Além disso, foi realizada uma busca manual nas referências dos estudos incluídos na pesquisa. Não foi utilizado um filtro para ensaios clínicos randomizados, visto que durante a fase inicial, optamos por incluir mais estudos com a finalidade de abranger uma vasta literatura sobre o assunto. A seleção em relação ao delineamento do estudo foi realizada de maneira manual. Resumos ou resumos expandidos publicados em conferências, dissertações, teses ou estudos ainda não publicados em periódicos (*pre-print*) não foram incluídos.

A pergunta PICO foi desenvolvida com a finalidade de confeccionar a busca e orientar a estratégia de seleção dos estudos:

População: Pacientes que apresentem infarto agudo do miocárdio;

Intervenção: Exercício físico (aeróbico, força ou combinado);

Comparadores: Grupo controle, placebo ou EA;

Outcomes (Desfechos): Consumo de oxigênio de pico.

A seguir nossa estratégia de busca utilizada no PubMed:

Population: “Myocardial Infarction”[Mesh] OR “Infarction, Myocardial” OR “Infarctions, Myocardial” OR “Myocardial Infarctions” OR “Cardiovascular Stroke” OR “Cardiovascular Strokes” OR “Stroke, Cardiovascular” OR “Strokes, Cardiovascular” OR “Myocardial Infarct” OR “Infarct, Myocardial” OR “Infarcts, Myocardial” OR “Myocardial Infarcts” OR “Heart Attack” OR “Heart Attacks”

Intervention: “Exercise”[Mesh] OR “Exercises” OR “Physical Activity” OR “Activities, Physical” OR “Activity, Physical” OR “Physical Activities” OR “Exercise, Physical” OR “Exercises, Physical” OR “Physical Exercise” OR “Physical Exercises” OR “Acute Exercise” OR “Acute Exercises” OR “Exercise, Acute” OR “Exercises, Acute” OR “Exercise, Isometric” OR “Exercises, Isometric” OR “Isometric Exercises” OR “Isometric Exercise” OR “Exercise, Aerobic” OR “Aerobic Exercise” OR “Aerobic Exercises” OR “Exercises, Aerobic” OR “Exercise Training” OR “Exercise Trainings” OR “Training, Exercise” OR “Trainings, Exercise” OR “Resistance Training”[Mesh] OR “Training, Resistance” OR “Strength Training” OR “Training, Strength” OR “Weight-Lifting Strengthening Program” OR “Strengthening Program, Weight-Lifting” OR “Strengthening Programs, Weight-Lifting” OR “Weight Lifting Strengthening Program” OR “Weight-Lifting Strengthening Programs” OR “Weight-Lifting Exercise Program” OR “Exercise Program, Weight-Lifting” OR “Exercise Programs, Weight-Lifting” OR “Weight Lifting Exercise Program” OR “Weight-Lifting Exercise Programs” OR “Weight-Bearing Strengthening Program” OR “Weight-Bearing Strengthening Program” OR “Strengthening Program, Weight-Bearing” OR “Strengthening Programs, Weight-Bearing” OR “Weight Bearing Strengthening Program” OR “Weight-Bearing Strengthening Programs” OR “Weight-Bearing Exercise Program” OR “Exercise Program, Weight-Bearing” OR “Exercise

Programs, Weight-Bearing” OR “Weight Bearing Exercise Program” OR “Weight-Bearing Exercise Programs”.

Optamos em não utilizar os desfechos na estratégia de busca com a finalidade de incluir uma ampla literatura sobre o assunto central, incluindo apenas população e intervenção.

Nas demais bases de dados utilizamos apenas os termos *MeSH* “*Myocardial Infarction*”, “*Exercise*” e “*Resistance Training*”, visto que *Cochrane Library*, *PEDro* e *SciELO* não é necessário inserir todos outros termos.

Seleção dos Estudos e Extração dos Dados

Dois revisores independentes (GB e KRJ) avaliaram títulos e resumos de todos artigos encontrados durante a estratégia de busca. Posteriormente, para os artigos selecionados ou aqueles que ficaram em dúvida, a leitura do texto completo foi realizada pelos mesmos dois revisores independentes seguindo os critérios padrões que determinam inclusão e exclusão dos estudos. As discordâncias entre os dois avaliadores foram resolvidas entre eles por consenso, e, se necessário, um terceiro avaliador (LTF) decidiria pela inclusão ou exclusão do estudo em dúvida.

Os mesmos revisores independentes realizaram a extração dos dados. Foi criado um formulário padronizado contendo informações de interesse as quais deveriam ser extraídos, como por exemplo, dados de caracterização da amostra do estudo extraído, informações clínicas relevantes importantes como tempo de IAM, medicamentos utilizados, bem como descrição completa e detalhada sobre as intervenções realizadas. A seguir os dados extraídos de cada estudo: ano do estudo, tamanho amostral, gênero, número de homens, número de mulheres, média de idade, desvio padrão da idade, massa corporal média, desvio padrão da massa corporal, índice de massa corporal (IMC) médio, desvio padrão do IMC, característica do grupo, tempo de IAM, tipo de cirurgia, medicamentos, tipo de treinamento, frequência semanal, duração

seguimento, progressão, séries, repetições, intensidade, intervalo, volume. Além disso, foram extraídos o dado do desfecho principal do estudo, VO_{2pico} (média e desvio padrão do período pré e pós intervenção).

Avaliação da Qualidade Metodológica (Risco de Viés)

Para dados relacionados a extração da qualidade metodológica seguimos as orientações da *Cochrane Collaboration*,²⁵ incluindo os seguintes dados: geração da sequência aleatória (randomização), sigilo da alocação, cegamento do paciente e terapeuta, cegamento dos avaliadores dos desfechos, descrição de perdas e exclusões, dados de resultados incompletos. Dois revisores independentes participaram dessa fase de avaliação (ELG e LTF) para cada critério, e os estudos foram classificados como alto risco (caso ele não apresentasse o critério), baixo risco (caso ele apresentasse o critério) e risco não claro (caso o critério não fosse reportado).

Análise dos Dados

Os resultados são apresentados como diferença média padronizada para valores absolutos entre as intervenções com intervalo de confiança (IC) de 95%. Heterogeneidade estatística dos efeitos das intervenções entre os estudos foram avaliadas pelo teste Q de Cochran e teste de inconsistência I^2 , valores abaixo 50% indicam alta heterogeneidade.²⁷ O modelo de efeitos aleatórios foi aplicado. A metanálise compreendeu valores de comparação de VO_{2pico} , expressos em $ml.kg^{-1}.min^{-1}$, entre EA versus controle e EC versus controle. Valores de $\alpha \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas análises foram realizadas usando o software *Comprehensive Meta-Analysis* versão 2.0 (Englewood, New Jersey, USA).

RESULTADOS

Dos 4586 estudos identificados dos bancos de dados pesquisados, oito preencheram os critérios de inclusão (Figura 1). Entretanto, os dados de VO_2pico de um estudo estavam na unidade de medida $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ e outro não foi randomizado.^{28, 29} Após contato com os autores do estudo, eles comunicaram que não haviam os dados em $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, unidade de medida padronizada para expressar essa variável. Portanto, seis estudos foram incluídos na análise quantitativa.³⁰⁻³⁵ Desses seis estudos incluídos, dois foram incluídos duplamente,^{30, 32} visto que eles preencheram os critérios de elegibilidade para duas comparações entre grupos: EA de moderada intensidade (MI) *versus* controle e EA de alta intensidade (AI) *versus* controle. Além disso, dois estudos preencheram os critérios de elegibilidade para comparação entre EC *versus* controle (treinamento aeróbico).

No total, 361 participantes foram incluídos na metanálise. Desse total de participantes, 155 foram incluídos no grupo EA (GEA), 35 no grupo EC (GEC) e 171 no grupo controle (GC). Metade dos estudos (50%) analisou apenas pessoas do gênero masculino,^{30, 33, 34} sendo que 33% analisou pessoas de ambos os gêneros, e apenas um estudo (17%) não descreveu o gênero da amostra incluída. O número total de mulheres foi de 35 (9,7%).

Dois estudos (33%) apresentaram amostra composta por indivíduos sedentários e com histórico de obesidade.^{30, 33} Além disso, 50% apresentaram fatores de risco como diabetes, hipertensão, dislipidemia e histórico de tabagismo.^{31, 33-35} EA foi a modalidade mais prevalente entre os seis estudos (66%), sendo que dentre os quatro estudos de EA, dois foram adicionados duplamente em função de apresentarem diferentes intensidades de exercício. A MI foi utilizada em três desses quatro estudos (75%)^{30, 32, 33} e AI também em três estudos (75%).^{30, 32, 35} O EC foi utilizado em dois estudos (34%), sendo que os dois estudos utilizaram AI para o EA durante o EC.^{31, 34}

O tempo médio de duração dos programas de intervenção foi de $10,33 \pm 2,66$ semanas, sendo que a frequência semanal teve duração média de $3,17 \pm 0,98$ e o tempo média de duração

das sessões foram de $45,83 \pm 9,52$ minutos. Dos seis estudos incluídos, 66% apresentaram o tempo médio após os participantes terem sofrido o IAM (22 ± 21 semanas). A Tabela 1 mostra as principais características dos estudos incluídos. A Tabela 2 demonstra os aspectos relacionados ao risco de viés.

Figura 1. Fluxograma do estudo.

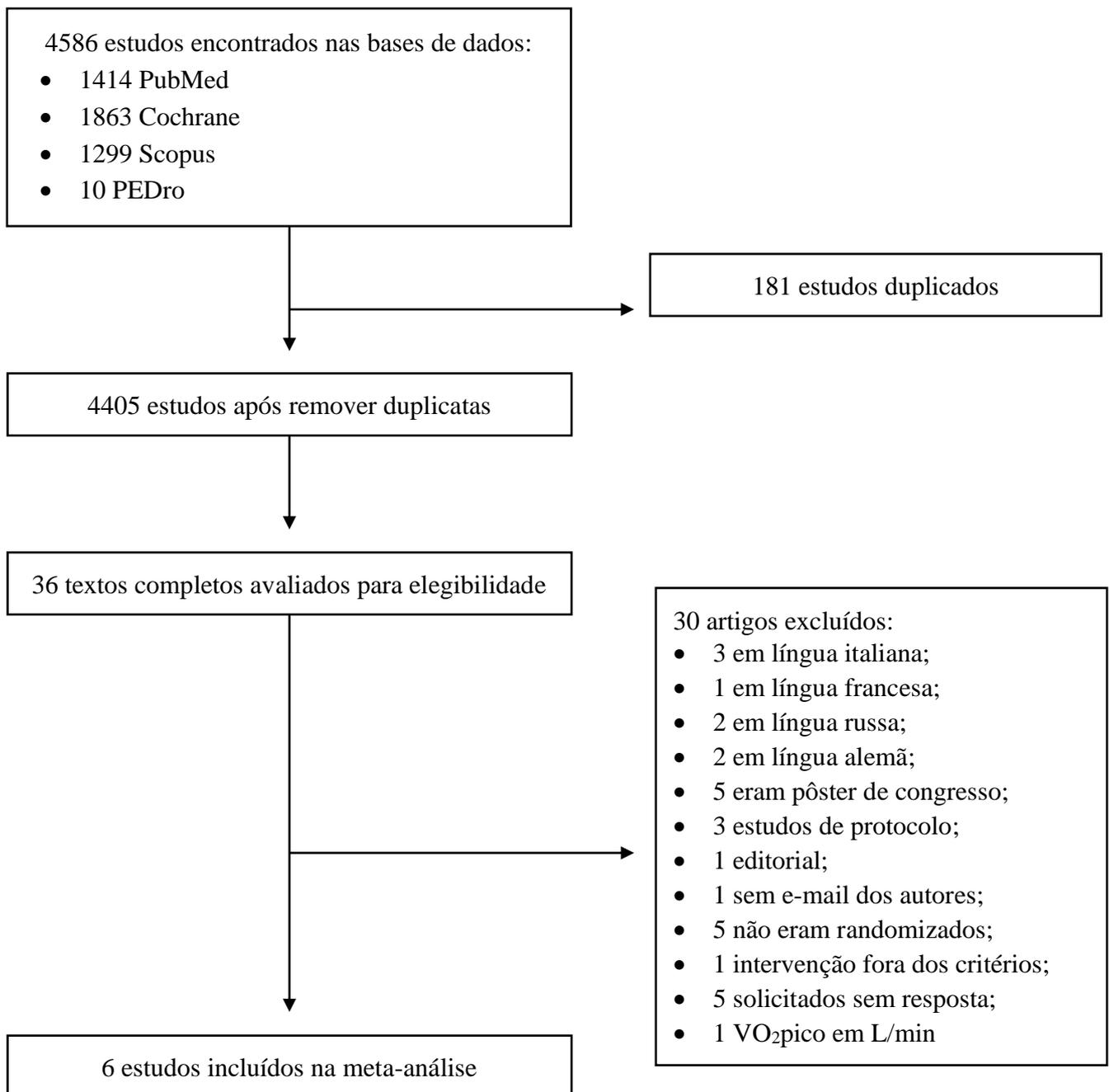


Tabela 1. Características dos estudos incluídos para extração dos dados.

Estudo	Participantes	Número de participantes	Medicamentos	Tempo de IAM (semanas)	Média de Idade (anos)	Características da Intervenção	Características Comparador	Progressão	Séries	Repetições	Intensidade	Frequência	Follow Up	Duração
Benetti et al., 2010	Pacientes obesos e sedentários	GAM: 29 GAAI: 29 GC: 29	X	GAM: 36 GAAI: 28 GC: 36	57,7 ± 6,1	Treinamento aeróbico de intensidade moderada e Treinamento intervalado de alta intensidade	Instruídos a manter rotina normal	Não	X	X	GAM: 75% da FC máxima GAAI: 85% da FC máxima	5	12	60 min
Moholdt et al., 2011	Pacientes com histórico de tabagismo	GAAI: 30 GC: 59	Betabloqueadores, AAS, Inibidores IECA, Estatinas, Antagonistas de Cálcio	12	GAAI: 56,7 ± 10,4 GC: 57,5 ± 9,3	Treinamento aeróbico intervalado de alta intensidade, realizado em esteira, em casa e no hospital	Treinamento aeróbico de intensidade moderada, com subida de escada e agachamentos	Não	GAAI: 4	GAAI: 4	GAAI: 85-95% da FC máxima GC: X	3	12	51 min
Oliveira et al., 2014	Pacientes diabéticos, hipertensos, dislipidêmicos, obesos, tabagistas e sedentários	GAM: 47 GC: 37	Antiplaquetários, Betabloqueadores, BCC, Inibidores IECA, Hipolipemiantes, Diurético, Nitrato, Bloqueador da angiotensina II	4	GAM: 54,8 ± 10,6 GC: 58,6 ± 10,7	Treinamento aeróbico de intensidade moderada realizado em esteira e cicloergômetro	Foram instruídos a manter cuidados usuais	Não	X	X	70-85% da FC máxima	3	8	50 min

Estudo	Participantes	Número de participantes	Medicamentos	Tempo de IAM (semanas)	Média de Idade (anos)	Características Intervenção	Características Comparador	Progressão	Séries	Repetições	Intensidade	Frequência	Follow Up	Duração
Santi et al., 2018	X	GAM: 10 GAAI: 10 GC: 10	X	X	55,1 ± 8,9	Treinamento aeróbico de intensidade moderada e Treinamento intervalado de alta intensidade	Cuidados usuais	Não	GAAI: 4	GAAI: 4	GAM: 60-70% da FC máxima GAAI: 85-95% da FC máxima	3	12	GAM: 40 minutos GAAI: 28 minutos
Khalid et al., 2019	Pacientes diabéticos e hipertensos	GTC: 26 GC: 26	X	X	GTC: 57,23 ± 9,75 GC: 55,77 ± 10,45	Treinamento aeróbico intervalado + treino de força	Treinamento aeróbico intervalado	10 repetições no início depois passaram para 12 repetições treino de força	X	X	GTC: aeróbico – 60-85% FC máxima força - X GC: 60-85% FC máxima	3	6	GTC: 40 minutos GC: 65 minutos
Traschel et al., 2019	Pacientes diabéticos, dislipidêmicos, hipertensos e tabagistas	GTC: 9 GC: 10	Aspirina, Betabloqueadores, BCC, DAPT, Terapia Hipolipemiantes, Inibidores RAAS	6	GTC: 60 ± 10 GC: 57 ± 13	Treinamento aeróbico intervalado de alta intensidade + treino de força	Treinamento aeróbico com intensidade moderada	Não	Aeróbico: 2 a 3 Força: 1	Força: 15 a 20	GTC: aeróbico – 100% do pico da carga de trabalho (BORG 15) força – BORG 15 GC: BORG 12 – 14	2	12	GTC: 40 minutos GC: 30 – 60 minutos

Legenda: Grupo Aeróbico Moderado (GA), Grupo Aeróbico Alta Intensidade (GAAI), Grupo Treinamento Combinado (GTC), Grupo Controle (GC), Frequência Cardíaca (FC), Frequência Cardíaca Máxima (FC máxima), Escala de Sensação Subjetiva ao Esforço (BORG), Ácido Acetilsalicílico (AAS), Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), Inibidores do Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona (RAAS), Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC), Dupla Antiagregação Plaquetária (DAPT).

Tabela 2. Extração do risco de viés.

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Cegamento paciente e terapeuta	Cegamento avaliadores desfechos	Descrição perdas e exclusões	Dados de resultados incompletos
Benetti et al., 2010	Baixo	<i>Unclear</i>	<i>Unclear</i>	<i>Unclear</i>	Baixo	<i>Unclear</i>
Moholdt et al., 2011	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Oliveira et al., 2014	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Santi et al., 2018	Baixo	<i>Unclear</i>	<i>Unclear</i>	<i>Unclear</i>	<i>Unclear</i>	<i>Unclear</i>
Khalid et al., 2019	Baixo	<i>Unclear</i>	Alto	Baixo	Baixo	Alto
Traschel et al., 2019	Baixo	<i>Unclear</i>	Alto	Baixo	Alto	<i>Unclear</i>

Nota: Baixo: apresentou o critério, considerado baixo risco de viés, Alto: não apresentou o critério, *Unclear*: não está claro se possui ou não o critério.

Efeitos das Intervenções

Exercício Aeróbico *versus* Controle (com e sem intervenção)

Um total de 290 participantes foram avaliados (Figura 2). 155 para o GEA e 135 para o GC. O EA foi associado a um aumento médio de 6,07 ml.kg⁻¹.min⁻¹ (95% IC: 1,27; 10,86) quando comparado ao GC (P = 0,013).

Exercício Combinado *versus* Controle (sem intervenção)

Um total de 71 participantes foram avaliados (Figura 3). Desses participantes, 35 foram do GEC e 36 do GC. O EC não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao GC. No entanto, apresentou aumento médio de 1,84 ml.kg⁻¹.min⁻¹ (95% IC: -1,73; 5,42) quando comparado ao GC (P = 0,312).

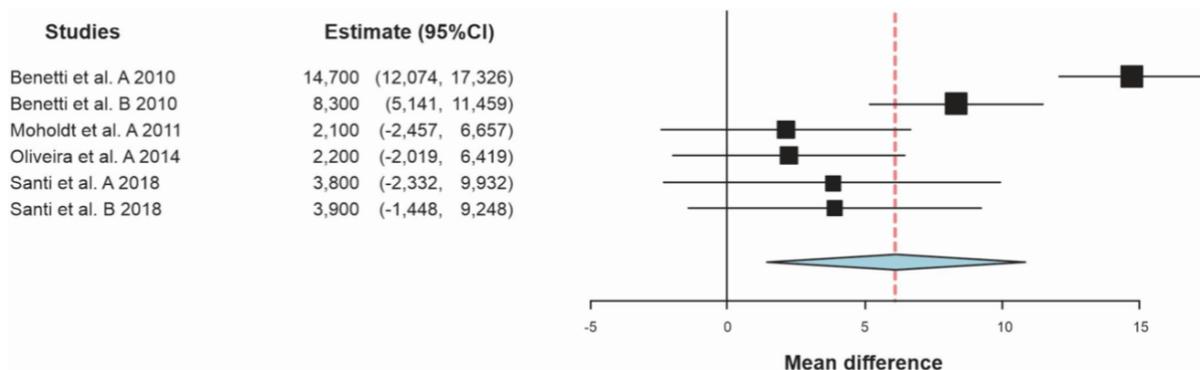


Figura 2. Diferenças médias padronizadas no consumo de oxigênio de pico ($\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) observadas entre exercício aeróbico e grupo controle.

Nota: Quadrado preenchido: estimativa dos estudos específicos; diamante preenchido: estimativas combinadas de meta-análises de efeitos aleatórios. Diferença padronizada; Intervalo de confiança.

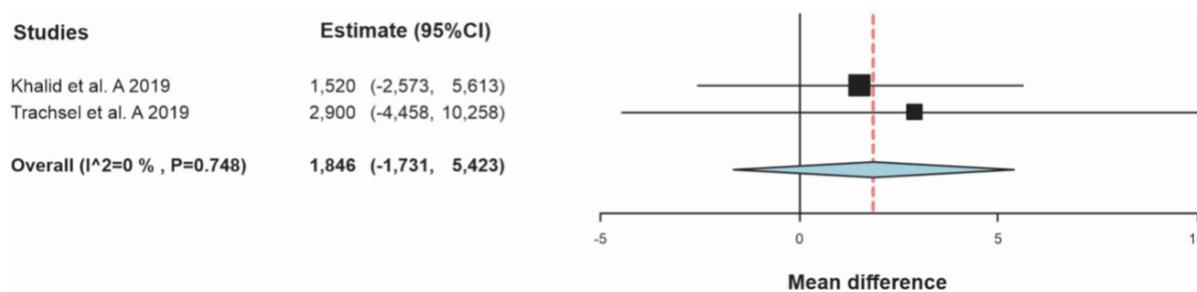


Figura 3. Diferenças médias padronizadas no consumo de oxigênio de pico ($\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) observadas entre exercício combinado e grupo controle.

Nota: Quadrado preenchido: estimativa dos estudos específicos; diamante preenchido: estimativas combinadas de meta-análises de efeitos aleatórios. Diferença padronizada; Intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

O presente estudo conduziu uma metanálise para investigar os efeitos de diferentes tipos de EFs sobre o VO_2pico de indivíduos que sofreram IAM. O principal resultado do presente estudo é que o EA foi associado a um aumento médio de $6 \text{ ml.kg}^{-1}.$

$l \cdot \text{min}^{-1}$ no VO_2pico em comparação a um GC, com diferença estatisticamente significativa ($P = 0,013$).

Apesar da presente revisão sistemática investigar os efeitos de diferentes tipos de EFs, é importante destacar a escassez de estudos que investigassem os efeitos do EC sobre o VO_2pico em indivíduos que sofreram IAM^{31, 34} e a inexistência de estudos que investigassem os efeitos do EDF sobre o VO_2pico . Em contrapartida, o EA foi a modalidade mais investigada nos estudos (66%).^{30, 32, 33, 35} Além disso, o EA de AI foi utilizado como GC nos dois estudos sobre EC. Portanto, os achados do presente estudo corroboram com a literatura sobre o EA ser a modalidade mais utilizada para reabilitação de indivíduos que sofreram IAM.^{19, 20}

Dos 361 participantes incluídos na presente metanálise, 296 eram do gênero masculino. Esse dado reforça a prevalência de IAM em indivíduos do gênero masculino.⁴ Importante destacar que um dos fatores de risco para desenvolvimento da doença é o gênero masculino, além da faixa etária.⁵ O principal aspecto fisiológico de proteção entre as mulheres é o estrógeno, o qual é um hormônio que está diretamente relacionado a proteção cardiovascular.³⁶ Além disso, o IAM afeta pessoas a partir dos 40-45 anos. Durante essa faixa etária, mulheres tem sua produção de estrogênio preservada. A maior incidência de IAM em mulheres é após a menopausa, onde ocorre uma importante redução na produção de estrogênio.³⁶

O EA tem se mostrado eficaz na redução dos fatores de risco bem como aumento da capacidade funcional em indivíduos de meia idade ou idosos nas diferentes DCVs.^{22, 37} Programas de EF que contemplem o EA são importantes para promover adaptações positivas no VO_2pico em indivíduos que sofreram IAM. Entretanto, é fundamental o manejo da intensidade de exercício para que se obtenha os resultados esperados durante uma intervenção.³⁸ O EA com AI parece ser o que apresenta maior magnitude de aumento

no VO_2pico ($14,7 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).³⁰ A AI, 85-95% do VO_2pico , além de apresentar boa aderência em programas de intervenção com EF, apresenta também aumento na capacidade oxidativa dos músculos e capacidade de transporte de glicose, conseqüentemente melhorando a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico.³⁹ O principal mecanismo de adaptação em função da AI está relacionado ao receptor-y coativador- α de peroxissoma (PGC-1 α), o mais importante regulador da biogênese mitocondrial no músculo.⁴⁰

O mecanismo regulador do EA de MI parece ser semelhante. O aspecto central é a biogênese mitocondrial, importante organela celular responsável pela atividade oxidativa dos músculos.^{41, 42} Aparentemente, 6 semanas de EA de MI são necessárias para promover aumento tanto no tamanho quanto no número de mitocôndrias, gerando maior capacidade de ressíntese de adenosina trifosfato. Esse dado corrobora com um dos critérios de inclusão do presente estudo, visto que foi determinado um tempo mínimo de 6 semanas de intervenção.⁴³ Além disso, o EA de modo geral aumenta a diferença arteriovenosa de oxigênio (Dif a-vO_2), a qual está diretamente relacionada ao aumento no VO_2pico , por meio de uma maior oferta de oxigênio periférico, em função da produção de catecolaminas e maior biodisponibilidade de óxido nítrico.^{44, 45} A função cardíaca também apresentará maior desempenho após uma intervenção com EA, onde ocorre um aumento no enchimento diastólico, com uma concomitante combinação de pré carga aumentada e relaxamento do miocárdio otimizado.⁴⁶ Por fim, a melhora na função cardíaca promoverá importantes benefícios para a redução no tempo de diástole e maior eficiência no enchimento diastólico.⁴⁶

Do ponto de vista clínico, o principal achado do presente estudo corrobora com a literatura sobre o papel da reabilitação por meio do EA em indivíduos que sofreram IAM utilizando como preferência a MI,⁴⁷ em virtude de as diferentes diretrizes possuírem

recomendação I com nível de evidência A, ou seja, altamente indicado para diferentes DCVs.¹⁹⁻²¹ Um aumento médio de $6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no VO_2pico , achado principal do presente estudo, demonstra que o EF exerce papel fundamental na redução do risco de mortalidade por DCVs, onde uma redução de uma unidade no VO_2pico representa redução do risco de mortalidade por DCVs de 10%.^{16, 17} Além disso, uma diferença de $6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pode aumentar a autonomia do indivíduo nas atividades da vida diária, visto que essa diferença pode representar uma modificação na classe funcional, tanto do *New York Heart Association* (NYHA) quanto Weber, onde por exemplo, um indivíduo classe III do NYHA e classe C de Weber pode mudar para classe I do NYHA e classe A de Weber.^{47, 48} Portanto, o achado do presente estudo é extremamente relevante para área da reabilitação cardiovascular.

Apesar de o EC não apresentar diferenças significativas em comparação a um GC ($P = 0,312$), devemos destacar a inclusão de apenas dois estudos para esse tipo de intervenção, fator que pode ser extremamente relevante para não encontrar significância. A diferença média de aumento no VO_2pico para o EC em comparação ao GC foi de $1,84 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. A combinação entre EA e EDF na mesma sessão, parece ser uma estratégia promissora, visto que além de promover melhora no VO_2pico , diferentes estudos apontam a importância do EC para se melhorar aspectos neuromusculares relacionados ao equilíbrio e força muscular, principalmente por meio da realização de EDF.^{23, 29} Ademais, o EDF promove aumento no tamanho das fibras musculares, com consequente aumento no número de mitocôndrias, facilitando a atividade oxidativa muscular.⁴⁹ Por isso torna-se importante novas investigações que abordem diferentes programas de EF sobre diferentes desfechos em indivíduos que sofreram IAM.

Não podemos deixar de destacar a extensa busca na literatura por artigos científicos com alta qualidade metodológica e melhor nível de evidência disponível. Mais

de 4000 mil estudos foram selecionados para revisão sistemática, onde foram lidos os títulos e resumos. E para nosso conhecimento, essa é a primeira metanálise a investigar os efeitos de diferentes modalidades de EF sobre o VO₂pico em indivíduos que sofreram IAM.

CONCLUSÃO

Baseado nos achados do presente estudo, o EA é associado a um aumento significativo no VO₂pico de indivíduos que sofreram IAM. Além disso, é a modalidade mais utilizada nos estudos incluídos na presente metanálise. O EC não apresenta um aumento significativo no VO₂pico, mas é de extrema importância sua utilização em um programa de reabilitação cardiovascular, visto que indivíduos que sofreram IAM, além de apresentarem redução em sua capacidade funcional, também apresentam perda de força muscular e redução no equilíbrio. Portanto, o mais importante é incentivar a realização de programas de EF para população que sofreu IAM, com adequado controle de intensidade e volume de exercício.

REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al., Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017. 70(1): p. 1-25.
2. Martins WdA, Rosa MLG, Matos RCd, et al., Trends in Mortality Rates from Cardiovascular Disease and Cancer between 2000 and 2015 in the Most Populous Capital Cities of the Five Regions of Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2020. 114: p. 199-206.

3. Oliveira GMMd, Brant LCC, Polanczyk CA, et al., Estatística Cardiovascular Brasil 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2020. 115: p. 308-439.
4. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM, Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*, 2016. 133(4): p. 422-33.
5. Tibaut M, Mekis D, Petrovic D, Pathophysiology of Myocardial Infarction and Acute Management Strategies. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry*, 2017. 14(3): p. 150-9.
6. Marcolino MS, Brant LCC, Araujo JGd, et al., Implantação da linha de cuidado do infarto agudo do miocárdio no município de Belo Horizonte. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2013. 100: p. 307-14.
7. Bertuzzi M, Negri E, Tavani A, La Vecchia C, Family history of ischemic heart disease and risk of acute myocardial infarction. *Preventive medicine*, 2003. 37(3): p. 183-7.
8. Joshi NV, Toor I, Shah AS, et al., Systemic Atherosclerotic Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Myocardial Infarction Begets Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 2015. 4(9): p. e001956.
9. Crea F, Liuzzo G, Pathogenesis of acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. 61(1): p. 1-11.
10. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA, Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovascular research*, 2012. 95(2): p. 165-72.
11. Birk Madsen E, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J, Jr., Prediction of functional capacity and use of exercise testing for predicting risk after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 1985. 56(13): p. 839-45.

12. Kunz VC, Serra KBS, Borges ÉN, Serra PES, Silva E, Cardiopulmonary exercise testing in the early-phase of myocardial infarction. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2012. 16: p. 396-405.
13. Chiaranda G, Myers J, Arena R, et al., Improved percent-predicted peak VO₂ is associated with lower risk of hospitalization in patients with coronary heart disease. Analysis from the FRIEND registry. *International journal of cardiology*, 2020. 310: p. 138-44.
14. Siqueira C, de Souza DLB, Reduction of mortality and predictions for acute myocardial infarction, stroke, and heart failure in Brazil until 2030. 2020. 10(1): p. 17856.
15. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al., Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circulation Heart failure*, 2012. 5(5): p. 579-85.
16. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al., Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*, 2002. 106(6): p. 666-71.
17. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al., Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. 42(12): p. 2139-43.
18. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al., Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2017. 6(6): p. Cd007130.
19. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European heart journal*, 2020.
20. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al., Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement

from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*, 2005. 111(3): p. 369-76.

21. Carvalho Td, Milani M, Ferraz AS, et al., Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2020. 114: p. 943-87.

22. Peixoto TC, Begot I, Bolzan DW, et al., Early exercise-based rehabilitation improves health-related quality of life and functional capacity after acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *The Canadian journal of cardiology*, 2015. 31(3): p. 308-13.

23. Pierson LM, Herbert WG, Norton HJ, et al., Effects of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in cardiac rehabilitation. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*, 2001. 21(2): p. 101-10.

24. Meka N, Katragadda S, Cherian B, Arora RR, Endurance exercise and resistance training in cardiovascular disease. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 2008. 2(2): p. 115-21.

25. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG, *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1. The Cochrane Collaboration, 2011.

26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal*, 2009. 3(3): p. e123-30.

27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG, Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*, 2003. 327(7414): p. 557-60.

28. Takagi S, Murase N, Kime R, Niwayama M, Osada T, Katsumura T, Aerobic training enhances muscle deoxygenation in early post-myocardial infarction. *European journal of applied physiology*, 2016. 116(4): p. 673-85.
29. Arthur HM, Gunn E, Thorpe KE, et al., Effect of aerobic vs combined aerobic-strength training on 1-year, post-cardiac rehabilitation outcomes in women after a cardiac event. *Journal of rehabilitation medicine*, 2007. 39(9): p. 730-5.
30. Benetti M, Araujo CL, Santos RZ, Cardiorespiratory fitness and quality of life at different exercise intensities after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*, 2010. 95(3): p. 399-404.
31. Khalid Z, Farheen H, Tariq MI, Amjad I, Effectiveness of resistance interval training versus aerobic interval training on peak oxygen uptake in patients with myocardial infarction. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2019. 69(8): p. 1194-8.
32. Santi GLD, Moreira HT, Carvalho EEVd, et al., Influence of Aerobic Training on The Mechanics of Ventricular Contraction After Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2018. 110: p. 383-7.
33. Oliveira NL, Ribeiro F, Teixeira M, et al., Effect of 8-week exercise-based cardiac rehabilitation on cardiac autonomic function: A randomized controlled trial in myocardial infarction patients. *American heart journal*, 2014. 167(5): p. 753-61.e3.
34. Trachsel LD, David LP, Gayda M, et al., The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction- A randomized training intervention pilot study. 2019. 42(12): p. 1222-31.
35. Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, et al., Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clinical rehabilitation*, 2012. 26(1): p. 33-44.

36. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M, The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of sex differences*, 2017. 8(1): p. 33.
37. Franzoni L, Stein R, Moderate Exercise Improves Depressive Symptoms and Pain in Elderly People. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2019. 32: p. 563-4.
38. Stein R, Franzoni LT, Digital Tools and Cardiovascular Rehabilitation. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2018. 31: p. 558-9.
39. Liu JX, Zhu L, Li PJ, Li N, Xu YB, Effectiveness of high-intensity interval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Aging clinical and experimental research*, 2019. 31(5): p. 575-93.
40. Li J, Li Y, Atakan MM, The Molecular Adaptive Responses of Skeletal Muscle to High-Intensity Exercise/Training and Hypoxia. 2020. 9(8).
41. Menshikova EV, Ritov VB, Fairfull L, Ferrell RE, Kelley DE, Goodpaster BH, Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2006. 61(6): p. 534-40.
42. Distefano G, Goodpaster BH, Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2018. 8(3).
43. Clark JE, The impact of duration on effectiveness of exercise, the implication for periodization of training and goal setting for individuals who are overfat, a meta-analysis. *Biology of sport*, 2016. 33(4): p. 309-33.
44. Detry JM, Rousseau M, Vandenbroucke G, Kusumi F, Brasseur LA, Bruce RA, Increased arteriovenous oxygen difference after physical training in coronary heart disease. *Circulation*, 1971. 44(1): p. 109-18.

45. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S, The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports medicine (Auckland, NZ)*, 2009. 39(10): p. 797-812.
46. Garcia EL, Menezes MG, Stefani CdM, Danzmann LC, Torres MAR, Ergospirometry and Echocardiography in Early Stage of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and in Healthy Individuals. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2015. 105: p. 248-55.
47. Arena R, Sietsema KE, Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*, 2011. 123(6): p. 668-80.
48. Belli KC, Silva PFD, Franzoni LT, Myers J, Stein R, Ribeiro JP, Speed and Grade Increment During Cardiopulmonary Treadmill Testing: Impact on Exercise Prescription. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2019. 32: p. 374-83.
49. Balakrishnan VS, Rao M, Menon V, et al., Resistance training increases muscle mitochondrial biogenesis in patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 2010. 5(6): p. 996-1002.