CARLOS ALBERTO DE JESUS

**Estudo da integridade arterial em pacientes com
coarctação da aorta, antes e após aortoplastia com
implante de *stent***

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia - Entidade
Associada à Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Coorientadora: Profa. Dra. Simone Rolim
Fernandes Fontes Pedra

**SÃO PAULO
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Jesus, Carlos Alberto

Estudo da integridade arterial em pacientes com coarctação da aorta, antes e após aortoplastia com implante de *stent*. / Carlos Alberto de Jesus. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1.Coarctação Aórtica. 2. Espessura Intima-media carotídea. 3. Stents. 4. Endotélio/ultrassonografia.

USP/IDPC/Biblioteca/045/15

*À minha filha Nayra, por entender os períodos de ausência,
e por seu amor e carinho.*

*Aos meus queridos pais João (in memorian) e Francisca, que me deram uma
base familiar sólida, incentivo e perseverança. Acreditaram em mim e
sempre me estimularam a ir em busca dos meus ideais.*

*Aos meus irmãos: Antonio, Reginaldo, Francisco (in memorian),
Milton, Terezinha, Zilma, Joselita, Ana Célia, Leda e Lucilene,
pelo carinho e apoio que sempre me deram.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me deu força e sabedoria para vencer as dificuldades surgidas durante o desenvolvimento deste projeto.

Aos participantes do estudo e a seus responsáveis que, voluntariamente, aceitaram participar deste projeto; pela confiança e credibilidade, meu sincero agradecimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef, que, com entusiasmo, dedicação e espírito científico, me acompanhou no desenvolvimento desta tese. Ao longo desses anos, foi meu chefe e um grande professor.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Simone Rolim Fernandes Fontes Pedra, pela constante presença na elaboração e no desenvolvimento deste projeto. Seu apoio incondicional foi fundamental para que se tornasse realidade.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Bellio Mattos Barretto, meu chefe na Seção de Ecocardiografia, pelo apoio durante toda essa jornada.

Ao Prof. Dr. Sérgio Cunha Pontes Junior e Dr. Orlik da Silva Junior, pelos ensinamentos em ecocardiografia pediátrica.

À Profa. Dra. Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco, amiga e companheira de trabalho, pelas agradáveis discussões científicas e por sua inestimável colaboração no estudo.

Ao Prof. Dr. Waldinai Pereira Ferreira, amigo e cardiologista pediátrico, que me ajudou em todas as etapas do desenvolvimento desta tese com seu espírito crítico e sugestões.

À Dra. Maria Aparecida de Paula Silva e Dra. Giselle M. A. L. Almeida, médicas da Seção de Cardiopatias Congênitas, pela amizade e pelo auxílio na seleção dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Cardoso Pedra, chefe da Seção de Intervenção em Cardiopatias Congênitas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por suas inúmeras contribuições no campo da cardiologia intervencionista e imprescindível colaboração neste estudo.

Aos colegas da Seção de Ecocardiografia Pediátrica, Dra. Daniela Lago Kreuzig, Dra. Luciana Paula Camilotti, Dra. Luciana de Menezes Martins, Dra. Renata Perazzo B. Mendes e Dra. Vanessa Canuto Nunes, pelo companheirismo diário e valioso auxílio nas rotinas do serviço, que permitiram me dedicar a este projeto.

Aos demais médicos da Seção de Ecocardiografia: Profa. Dra. Andrea de Andrade Vilela, Dr. Bernardo Leão, Dra. Camila Baumann Beteli, Dra. Cíntia Galhardo Tressino, Dr. Daniel Petlik, Dr. David Costa Le Bihan, Dr. José Eduardo Martins Barbosa, Dra. Juliana Chen, Dr. Leonardo Mello G. Toledo, Dra. Líria Maria L. Silva, Dr. Lucas Arraes de França, Dra. Marcela da Silva Dourado, Dra. Marcela Momesso, Dra. Marcela Paganelli do Vale; Prof. Dr. Mohamed Hassan Saleh, Dra. Mercedes Maldonado Andrade, Dr. Patrik Metzger, Profa. Dra. Vera Márcia Gimenez e Prof. Dr. Walter Antonio Melchior, pela convivência respeitosa, pelo compartilhamento de conhecimentos e pelo profissionalismo no exercício da ecocardiografia.

Aos médicos residentes de ecocardiografia pediátrica: Tathiane A. Davoglio, Silvia Gonçalves V. Alvarez e Luiz Gustavo A. Silva, pela gentil colaboração nas tarefas logísticas do estudo.

À Marta M. Kimura, Rosângela Armando de Jesus, Elaine Cristina Rosa, Elza Angélica Prata e ao José Luiz da Silva, que não apenas receberam, mas acolheram os participantes do estudo.

Ao João Ítalo Dias França, estatístico do Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por sua competente análise dos dados desta tese.

À Anna Simene Souza Leite, bibliotecária, por seu auxílio na adequação das referências deste trabalho.

Ao Dr. César Eduardo L.G. Jacob e Maria Esmênia do Carmo, do Instituto Paulista de Cardiologia, pela amizade de muitos anos e pelo incentivo durante a realização deste projeto.

Aos colegas de trabalho da Secretaria de Saúde da Câmara Municipal de São Paulo: Dr. Abel Villar de Mello, Dr. Álvaro Luiz P. Pantaleão, Dr. Cláudio Roberto Marantes, Dr. Eduardo Lazzarin Biral, Dra. Maria Fernanda P. Ferreira, Dra. Gisele Tamai, Dr. João Aquino, Prof. Dr. Lucas Yamakami, Dra. Luciana Moura Gori, Dra. Márcia Benacchio, Prof. Márcio Rogério Muller, Dr. Marcos Dantas Almeida, Dr. Roberto Assad, Dr. Roney da Frota, Dra. Sandra Eguchi e Dra. Solange Aparecida Monteiro.

“Só o conhecimento é poder e liberdade, e a felicidade permanente é a busca do conhecimento e a alegria da compreensão”.
Baruch de Spinoza (1632-1677)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SIMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Definição, epidemiologia e genética	2
1.2 Anatomia.....	3
1.3 Histologia.....	3
1.4 Etiologia.....	4
1.5 Defeitos associados	4
1.6 Fisiopatologia.....	5
1.7 Quadro clínico.....	6
1.7.1 Fase infantil.....	6
1.7.2 Fase adulta	6
1.8 Avaliação não invasiva: eletrocardiograma (ECG), radiografia do tórax, ecocardiograma transtorácico (ETT), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM)	7
1.9 Avaliação invasiva: cateterismo cardíaco e angiografia.....	8
1.10 História natural da doença	8
1.11 Manejo clínico	9
1.12 Tratamento cirúrgico	9
1.13 Tratamento percutâneo	10
1.14 Função endotelial e aterosclerose	15
1.15 Rigidez arterial e aterosclerose	16
1.16 Espessura médio-intimal e aterosclerose	17
1.17 Justificativa do estudo	18
2 HIPÓTESES	21

3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo primário	23
3.2 Objetivo secundário	23
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	25
4.1 Delineamento do estudo e casuística	25
4.1.1 Fluxograma da seleção e realização dos exames dos pacientes	25
4.1.2 Tamanho da amostra.....	27
4.2 Critérios de inclusão e exclusão	28
4.3 Avaliação clínica	28
4.3.1 Tabagismo	29
4.3.2 Ingestão de bebida alcoólica.....	29
4.3.3 Peso, altura e índice de massa corporal (IMC)	29
4.3.4 Dislipidemia conhecida e dislipidemia diagnosticada.....	30
4.3.5 Avaliação da pressão arterial (PA) sistêmica	30
4.4 Exames laboratoriais	31
4.4.1 Determinações laboratoriais	31
4.5 Gradiente pressórico braço-perna	32
4.6 Ecocardiograma.....	33
4.7 Avaliação da função endotelial.....	35
4.7.1 Roteiro das avaliações da função endotelial e da EMI	37
4.8 Avaliação da rigidez arterial.....	38
4.9 Avaliação da espessura do complexo médio-intimal carotídeo e da artéria subclávia direita.....	39
4.10 Análise estatística.....	41
4.11 Variabilidade interobservador	42
5 RESULTADOS	44
5.1 Características clínicas, antropométricas e laboratoriais.....	44
5.2 Comportamento da pressão arterial sistólica, diastólica e do gradiente braço-perna com a intervenção.....	46
5.3 Impacto da intervenção em relação ao uso de medicamentos anti-hipertensivos	46
5.4 Características angiográficas, hemodinâmicas e tipos de stents utilizados.....	47
5.5 Características ecocardiográficas dos grupos	48

5.6 Evolução dos parâmetros arteriais funcionais e estruturais ao longo do estudo	49
5.7 Avaliação da função endotelial na artéria braquial esquerda.....	50
5.8 Rigidez arterial carotídea	52
5.9 Espessura médio-intimal em artérias carótidas e subclávia direita	52
5.10 Correlações entre as variáveis estudadas.....	53
6 DISCUSSÃO.....	55
6.1 Função endotelial	56
6.2 Rigidez arterial	58
6.3 Espessura médio-intimal.....	60
6.4 Hipertensão Arterial Sistêmica	61
6.5 Efeitos cardíacos	64
6.6 Correlações entre as variáveis	65
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	67
8 CONCLUSÃO	70
9 ANEXOS.....	72
Anexo A - Pressão arterial em meninos por idade e percentil de altura	72
Anexo B - Pressão arterial em meninas por idade e percentil de altura	74
Anexo C - Concentração de lipídios em indivíduos de 5 a 19 anos	76
Anexo D - Percentil de pesos em meninos de 2 a 20 anos.....	77
Anexo E - Percentil de pesos em meninas de 2 a 20 anos.....	78
Anexo F - Percentil de estatura em meninos de 2 a 20 anos.....	79
Anexo G - Percentil de estatura em meninas de 2 a 20 anos	80
Anexo H - Percentil de IMC em meninos de 2 a 20 anos.....	81
Anexo I - Percentil de IMC em meninas de 2 a 20 anos	82
Anexo J - Exames laboratoriais: valores de referência e métodos utilizados.....	83
Anexo K – Valores individuais da reatividade arterial nos momentos 1 e 4.....	84
Anexo L - Termo de consentimento do grupo de pacientes.....	85
Anexo M - Termo de consentimento do grupo controle	89
10 REFERÊNCIAS	94

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	Artéria Carótida Comum
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CoAo	Coarctação da Aorta
DAC	Doença Arterial Coronária
DDVE	Diâmetro Diastólico Final do VE
DFM	Dilatação Fluxo-Mediada
DP	Desvio Padrão
DSVE	Diâmetro Sistólico do VE
ECG	Eletrocardiograma
EMI	Espessura Médio-Intimal
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
GS	Gradiente Sistólico
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>
MSD	Membro Superior Direito
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PP	Pressão de Pulso
PPVE	Parede Posterior do VE

RF	Radiofrequência
RFG	Ritmo de Filtração Glomerular
RFQAS	<i>Radio Frequency Quality Arterial Stiffness</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SC	Superfície Corpórea
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIV	Espessura Diastólica do Septo Interventricular
TC	Tomografia Computadorizada
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
US AR	Ultrassonografia de Alta Resolução
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
VTI	<i>Velocity-Time Integral</i>
2D	Bidimensional

LISTA DE SÍMBOLOS

g	unidade de massa em grama
g/m ²	grama por metro quadrado
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mg/dl	miligrama por decilitro
mmHg	milímetro de mercúrio
mm	milímetro
ms	milissegundo
m/s	metro por segundo
m ²	metro quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	(a) Medida da artéria braquial no estado basal e (b) Doppler pulsátil na artéria braquial no estado basal.	35
Figura 2	(a) Medida da artéria braquial na fase de hiperemia reativa e (b) Doppler pulsátil na artéria braquial na fase de hiperemia reativa.	36
Figura 3	(a) Aquisição da imagem para avaliação da rigidez arterial e (b) Onda de pulso aferida na artéria carótida.	39
Figura 4	Posição da cabeça e orientação do transdutor no ultrassom de artérias carótidas conforme ref. nº 125.....	40
Figura 5	(a) Bifurcação carotídea e (b) Medida da EMI na artéria carótida comum.	40
Figura 6	(a) Origem da artéria subclávia direita e (b) Medida da EMI na artéria subclávia direita.....	41
Figura 7	Dilatação fluxo-mediada nos diferentes momentos do estudo	51
Figura 8	Dilatação induzida por nitrato nos diferentes momentos do estudo	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Concentração de colesterol total e LDL-C em crianças e adolescentes.....	30
Tabela 2	Valores de normalidade do RFG em crianças e adultos jovens.	32
Tabela 3	Variabilidade Interobservador – CCC	42
Tabela 4	Características clínicas e antropométricas basais	45
Tabela 5	Dados laboratoriais.....	45
Tabela 6	Comportamento da pressão arterial sistólica, diastólica e do gradiente braço-perna em resposta à aortoplastia com <i>stent</i>	46
Tabela 7	Impacto da intervenção em relação ao uso de medicamentos anti-hipertensivos no curso do estudo	47
Tabela 8	Características angiográficas, hemodinâmicas e tipos de <i>stents</i> utilizados	48
Tabela 9	Características ecocardiográficas dos grupos	49
Tabela 10	Variação da reatividade vascular, rigidez arterial e espessura do complexo médio-intimal com aortoplastia e implante de <i>stent</i>	50
Tabela 11	Impacto da intervenção sobre a dilatação fluxo-mediada e dilatação por nitrato na artéria braquial dos pacientes em comparação com grupo controle	52
Tabela 12	Rigidez arterial carotídea em pacientes e grupo controle	52
Tabela 13	Comparação dos grupos em relação a parâmetros arteriais estruturais e variação em resposta à aortoplastia com <i>stent</i>	53
Tabela 14	Correlações entre os parâmetros vasculares, idade, massa do VE, pressão arterial sistólica e gradiente no istmo aórtico	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fluxograma do estudo	27
-----------------	----------------------------	----

RESUMO

Jesus CA. *Estudo da integridade arterial em pacientes com coarctação da aorta, antes e após aortoplastia com implante de stent* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo; 2015.

A expectativa de vida após correção cirúrgica da coarctação da aorta (CoAo) permanece menor que a da população geral, sendo que a maioria das mortes tardias se deve a complicações cardiovasculares, tais como: recoarctação, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença coronária, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e morte súbita. Já se demonstrou que pacientes com CoAo têm estrutura e função arterial anormais, o que pode persistir mesmo após correção cirúrgica e ser responsável pela morbi-mortalidade tardias. Há pouca informação na literatura em relação ao possível remodelamento arterial após aortoplastia. O objetivo primário desse estudo foi avaliar os efeitos imediatos e após 1 ano da aortoplastia com implante de *stent* na reatividade e rigidez arteriais, e na espessura do complexo médiointimal (EMI). O objetivo secundário foi correlacionar os achados evolutivos da reatividade, rigidez e espessura médiointimal arteriais entre si. Vinte e um pacientes com idade mediana de 15 anos (8-39 anos) foram estudados antes da aortoplastia e após a intervenção (1 dia, 6 meses e 1 ano). A dilatação fluxo-mediada (DFM), a dilatação induzida por nitrato na artéria braquial esquerda, a velocidade da onda de pulso (VOP) carotídea, e a EMI carotídea e na artéria subclávia direita foram estudadas por meio do ultrassom. Antes do tratamento percutâneo, os pacientes apresentaram dilatação fluxo-mediada (DFM) ($3,50 \pm 2,01\%$ vs $17,50 \pm 3,20\%$, $p < 0,0001$) e dilatação induzida por nitrato ($12,51 \pm 3,66\%$ vs $28,44 \pm 6,85\%$, $p < 0,0001$) prejudicadas, VOP aumentada ($5,40 \pm 0,79$ m/s vs $4,32 \pm 0,54$ m/s, $p < 0,0001$) e EMI em carótidas ($0,59 \pm 0,09$ mm vs $0,49 \pm 0,04$ mm, $p < 0,0001$) e artéria subclávia direita aumentadas ($1,20 \pm 0,25$ mm vs $0,69 \pm 0,16$ mm, $p < 0,0001$). Um ano após aortoplastia, não houve melhora significativa na DFM ($3,61 \pm 1,86\%$), dilatação induzida por nitrato ($12,80 \pm 3,53\%$), rigidez arterial ($5,25 \pm 0,77$ m/s), EMI carotídea ($0,59 \pm 0,11$ mm) ou EMI da artéria subclávia direita ($1,21 \pm 0,28$ mm). Não houve correlação linear entre rigidez arterial, EMI e DFM. Pacientes submetidos à aortoplastia com balão e implante de *stent* não apresentaram melhora da reatividade arterial, rigidez arterial e EMI. Não houve correlação da rigidez arterial, EMI e DFM entre si.

Descritores: Coarctação aórtica; Espessura íntima-media carotídea; Stents; Endotélio/ultrassonografia.

ABSTRACT

Jesus CA. Assessment of arterial integrity in patients with coarctation of the aorta, before and after stenting [Thesis]. Sao Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology - Entity linked to the University of Sao Paulo; 2015.

Life expectancy after surgical repair of aortic coarctation (CoA) remains lower than general population and the majority of late deaths are due to cardiovascular complications, such as recoarctation, systemic arterial hypertension (SAH), coronary artery disease, heart failure, stroke and sudden death. It has been shown that patients with CoA have abnormal arterial structure and function, which may persist even after surgery and may be responsible for late morbidity and mortality. There is little information regarding arterial remodeling after angioplasty. The primary objective of this study was to evaluate immediate and one year results after aortic stenting on arterial reactivity and stiffness and intima-media thickness (IMT). The secondary objective was to correlate arterial reactivity, arterial stiffness and IMT. Twenty-one patients with a median age of 15 years (8-39 years) were studied before and after aortic stenting (1 day, 6 months and 1 year). The flow-mediated dilation (FMD) and nitrate-mediated dilation in left brachial artery, pulse wave velocity (PWV), carotid IMT and right subclavian artery IMT were studied by ultrasound. Before the percutaneous treatment, the patients had impaired FMD ($3.50 \pm 2.01\%$ vs. $17.50 \pm 3.20\%$, $p < 0.0001$) and nitrate-mediated dilation ($12.51 \pm 3.66\%$ vs. $28.44 \pm 6.85\%$, $p < 0.0001$), increased PWV ($5.40 \pm 0.79\text{m/s}$ vs. $4.32 \pm 0.54\text{m/s}$, $p < 0.0001$), increased both carotid IMT ($0.59 \pm 0.09\text{mm}$ vs. $0.49 \pm 0.04\text{mm}$, $p < 0.0001$) and right subclavian artery IMT ($1.20 \pm 0.25\text{mm}$ vs. $0.69 \pm 0.16\text{mm}$, $p < 0.0001$). One year after angioplasty, there was no significant improvement in FMD ($3.61 \pm 1.86\%$), nitrate-mediated dilation ($12.80 \pm 3.53\%$), arterial stiffness ($5.25 \pm 0.77\text{ m/s}$), carotid IMT ($0.59 \pm 0.11\text{mm}$) or right subclavian artery IMT ($1.21 \pm 0.28\text{ mm}$). There was no linear correlation between arterial stiffness, IMT and FMD. Patients undergoing balloon angioplasty and stenting showed no improvement in arterial reactivity, arterial stiffness and IMT. There was no correlation among arterial stiffness, IMT and FMD.

Descriptors: Aortic coarctation; Carotid intima-media thickness; Stents; Endothelium/ultrasonography.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O termo coarctação é originado do latim “*coarctatus*” que significa contraído, apertado ou pressionado.¹

A primeira descrição de coarctação da aorta (CoAo) foi feita pelo anatomista prussiano Johann Friedrich Meckel que apresentou um caso na Academia Real de Ciências de Berlim em 1750, e a descreveu como “dilatação extraordinária do coração que deveu-se ao fato do conduto aórtico ser muito estreito”.²

1.1 Definição, epidemiologia e genética

A CoAo é um estreitamento da aorta torácica descendente, situada tipicamente na região do istmo aórtico, que corresponde à região entre a emergência da artéria subclávia esquerda e o canal arterial ou ligamento arterioso.³ Formas difusas da doença podem acometer o arco e o istmo em graus variáveis. Constitui a sexta cardiopatia congênita mais comum e corresponde a 6-8% dos nascidos vivos com cardiopatia congênita, com uma incidência estimada de 1 para cada 2500 recém-nascidos.^{4,7} A doença afeta predominantemente o sexo masculino, com uma razão estimada de 1,27 a 1,74 meninos para cada menina.^{8,9}

A elevada frequência de lesões associadas, recorrência familiar, associação com síndrome de Turner e síndrome de DiGeorge e associação CHARGE sugerem substrato genético.^{10,11}

1.2 Anatomia

A CoAo, geralmente, se manifesta como uma constrição localizada do istmo aórtico, porém apresenta variação espectral que pode constituir, até mesmo, uma hipoplasia tubular.¹² Localiza-se, frequentemente, na inserção aórtica do ligamento arterioso em que uma chanfradura na parede pósterolateral da aorta correspondente a um diafragma ou “prateleira” estreita o lúmen aórtico de forma excêntrica.¹ Na CoAo, existe um conjunto de alterações que, além da obstrução ístmica, inclui anormalidades da aorta ascendente, arco transverso, aorta descendente, artérias (coronárias, carótidas, braquiais e radiais), vasos retinianos, aneurismas dissecantes, aneurismas cerebrais, anéis vasculares e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Pode ocorrer circulação colateral oriunda de ramos da artéria subclávia, envolvendo as artérias mamárias internas, intercostais e espinhais.¹³

A CoAo leve não necessariamente tem curso benigno em sua evolução tardia, sugerindo que essa doença é mais que uma obstrução mecânica.¹

1.3 Histologia

A aorta normal é caracterizada histologicamente por uma espessa camada média composta de lâminas de fibras elásticas paralelas. Em portadores de CoAo, é comum o achado de necrose média cística, semelhante ao encontrado na síndrome de Marfan. Observa-se, nessa camada, uma depleção e um desarranjo das fibras elásticas.¹⁴ Partindo do pressuposto de que a valva aórtica bivalvular e a CoAo frequentemente coexistem e que a necrose média cística é tão comumente encontrada nas duas patologias, McKusick, em 1972, sugeriu que havia um defeito subjacente comum na árvore arterial.¹⁵ A necrose média cística causa uma fraqueza na parede arterial, e se manifesta clinicamente como dilatação (aneurisma), dissecção ou ruptura da aorta.¹⁶ O aneurisma e dissecção da

aorta são tão frequentes em pacientes com CoAo, que a ruptura da aorta é a causa mais comum de óbito em idosos portadores de CoAo não submetidos a tratamento invasivo.^{17,18}

1.4 Etiologia

Em 1841, Skoda¹ apud Ho (1979) formulou a teoria que a CoAo surgiria no período pós-natal em consequência do fechamento do canal arterial.¹⁹ A teoria “Skodaica” baseou-se na observação de que há uma alta incidência de CoAo na região justaductal e sugeriu que o músculo liso do ductus arteriosus estendia-se à parede aórtica, de modo que a constrição ductal tracionaria a parede da aorta e estreitaria sua luz. Essa teoria, porém, não explica a localização de uma protusão em forma de prateleira originando-se na parede da aorta oposta à inserção ductal.¹⁹

Em outra teoria, Rudolph e cols. postularam que as lesões obstrutivas do coração esquerdo, ao reduzirem o fluxo sanguíneo para a aorta durante a vida fetal, levariam ao desenvolvimento da CoAo. Essa teoria explica o fato da CoAo não ocorrer associada a patologias que cursam com diminuição de fluxo sanguíneo pulmonar e fluxo aórtico aumentado, como a tetralogia de Fallot e, de modo análogo, a frequente associação de CoAo com outras lesões obstrutivas do lado esquerdo do coração.²⁰

1.5 Defeitos associados

A CoAo está comumente associada a outros defeitos cardiovasculares, como valva aórtica bivalvular (20 a 85%), defeito do septo interventricular, persistência do canal arterial, fibroelastose endocárdica do ventrículo esquerdo (VE), estenose subaórtica, artéria subclávia direita aberrante,

¹ Skoda J. Demonstration eines Falles von Obliteration der Aorta. *Wochenblatt der Zeitschrift der Kaiserlich-Königlichen Gesellschaft der Aerzte zu wien*. 1855;1:710-22.

defeito do septo interatrial, valva mitral em paraquedas (como parte da síndrome de Shone), transposição das grandes artérias, transposição corrigida das grandes artérias, dupla via de saída do ventrículo direito, entre outras. Além disso, aproximadamente 10% dos pacientes com CoAo têm aneurismas cerebrais no polígono de Willis.^{18,21-23}

1.6 Fisiopatologia

O estreitamento aórtico significativo provoca aumento da pós-carga do VE e a pressão arterial também se eleva no território a montante da obstrução, enquanto permanece normal ou diminuída a jusante.²⁴ A sobrecarga pressórica imposta ao VE pela obstrução, bem como a hipertensão arterial instalada promovem aumento na tensão sistólica nas paredes do VE, com surgimento progressivo de hipertrofia e alteração geométrica de sua cavidade. Nas obstruções mais graves, podem surgir disfunção sistólica e diastólica do VE, e elevação da pressão de enchimento, congestão venocapilar pulmonar, e sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.²⁴

Na CoAo pré-ductal, típica do período neonatal, o fluxo sistêmico para a porção inferior do corpo depende do canal arterial e um *shunt* direita-esquerda neste nível resulta em diferença na saturação de oxigênio pré e pós-ductal. A descompensação hemodinâmica surge por causa do fechamento do canal arterial e da inabilidade do miocárdio neonatal, relativamente imaturo, em se adaptar à pós-carga elevada.²⁴

Na coartação do tipo adulto, graus equivalentes de constrição podem não refletir o mesmo grau de hipertensão arterial, nem serem acompanhadas das mesmas alterações da pressão femoral, devido ao desenvolvimento de vasos colaterais, pois a circulação colateral pode desviar fluxo sanguíneo para a região situada abaixo da zona de constrição.¹³

1.7 Quadro clínico

A apresentação clínica da CoAo depende da idade do paciente, da gravidade da obstrução e de defeitos cardíacos associados.²⁴

1.7.1 Fase infantil

É comum o aparecimento de insuficiência cardíaca no período neonatal, principalmente quando associada à fibroelastose ou comunicação interventricular. O quadro mais dramático ocorre nas obstruções críticas com fluxo sistêmico inferior dependente do canal arterial. Estes casos costumam evoluir com choque cardiogênico antes do final da primeira semana de vida, devido ao fechamento ductal.²⁴ Uma diferença na oximetria de pulso $\geq 3\%$ entre o membro superior direito e os membros inferiores (sendo menor nestes últimos) apresenta alta especificidade para o diagnóstico. Os pulsos femorais geralmente encontram-se diminuídos em relação aos membros superiores. A ausculta cardíaca demonstra hiperfonese da segunda bulha em área pulmonar e pode apresentar estalido mesossistólico se houver associação com valva aórtica bivalvular.²⁵

1.7.2 Fase adulta

Geralmente, as crianças mais velhas e os adultos são assintomáticos, ou apresentam sintomas pouco específicos decorrentes da hipertensão arterial no território pré-coarctação (cefaleia, tontura, zumbido, epistaxe) e de baixa pressão nos membros inferiores (cãibras, dores nas pernas).²⁵ Cerca de 90% dos pacientes adultos apresentam HAS. A palpação dos pulsos nos membros superiores e inferiores revela o pulso femoral menos amplo que o radial ou braquial, e, muitas vezes, o pulso pedioso não é palpável.²⁵ O sopro sistólico da CoAo é melhor audível na região interescapular, e pode

ser pouco audível no precórdio. O sopro contínuo da circulação colateral pode ser audível ao longo dos espaços intercostais.²⁵ A valva aórtica bivalvular pode ocasionar um sopro sistólico ou diastólico no precórdio, conforme esteja estenótica ou insuficiente. Outros sopros podem ser audíveis conforme os defeitos associados.²⁵

1.8 Avaliação não invasiva: eletrocardiograma (ECG), radiografia do tórax, ecocardiograma transtorácico (ETT), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM)

Os achados eletrocardiográficos são inespecíficos. A sobrecarga ventricular direita é encontrada em crianças menores, enquanto a sobrecarga ventricular esquerda é encontrada em crianças maiores e adultos. Os sinais radiológicos que sugerem o diagnóstico de CoAo são as corrosões nas bordas inferiores dos arcos costais posteriores (sinal de Roessler) e o sinal do “3” que resulta do pinçamento no contorno externo da aorta torácica descendente.²⁵

O ETT com mapeamento de fluxo em cores e Doppler estuda a anatomia e a hemodinâmica da CoAo, permitindo visualização do local de estreitamento (sinal da prateleira), presença de fluxo anterógrado diastólico, bem como gradiente sistólico local.²⁶ A aorta abdominal com fluxo sistólico de baixa velocidade, pico sistólico tardio e extensão diastólica desse fluxo (“cauda diastólica”) indica coarctação hemodinamicamente significativa.²⁷ O ETT também é útil na avaliação da origem das artérias subclávias, presença de canal arterial e detecção de defeitos cardíacos associados. Os gradientes obtidos com o Doppler espectral podem estar reduzidos na presença de extensa rede de colaterais, canal arterial calibroso, disfunção ventricular esquerda e obstruções na via de saída do VE, subestimando a gravidade da coarctação.^{26,27}

A TC cardíaca com multidetectores apresenta alta resolução espacial e temporal, e permite reconstrução tridimensional da aorta. Constitui uma ferramenta valiosa na caracterização da CoAo, mostrando sua anatomia e

as anomalias associadas, além da presença de vasos colaterais. É um método diagnóstico importante para a seleção e o planejamento da abordagem terapêutica, cirúrgica ou percutânea, e também no seguimento pós-tratamento.^{28,29}

A angiografia por RNM mostra o grau e a extensão da coarctação, e a presença de colaterais de forma semelhante à TC.²⁸ Porém, a RNM, apesar de ser uma técnica vantajosa em relação a TC, por não utilizar radiação ionizante, tem as desvantagens de envolver maior custo financeiro, não ser disponível em alguns centros, e de estar sujeita a artefatos pela presença do *stent* na aorta.²⁹

1.9 Avaliação invasiva: cateterismo cardíaco e angiografia

O cateterismo cardíaco e a angiografia possuem indicação diagnóstica para elucidação de alguma lesão mal definida pelos métodos de imagem não invasivos e estudo de artérias coronárias em pacientes adultos idade superior a 30-40 anos de idade.³⁰

1.10 História natural da doença

Apesar de exemplos esporádicos de longevidade excepcional na CoAo (sobrevivida de 92 anos), existe o risco inerente da história natural.³¹ Em pacientes não operados, o óbito ocorre, em média, aos 35 anos de idade e a taxa de mortalidade aos 46 anos é de 75%.³² Campbell, realizando estudo de necropsia de 304 pacientes com CoAo não operados, demonstrou que 25,5% dos óbitos ocorreram por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 21% por ruptura da aorta, 18% por complicações de endocardite e 11,5% por hemorragia intracraniana.³² Além de Campbell, Reifenshtein e cols. notaram que a maioria dos óbitos por ruptura da aorta e por endocardite

ocorre na segunda e terceira década de vida, e, por ICC, da terceira até a quinta década.¹⁷

1.11 Manejo clínico

O tratamento clínico dos neonatos com CoAo crítica tem por objetivo evitar o fechamento do canal arterial com o emprego de prostaglandina E1 e proibindo a administração de oxigênio suplementar até a realização do tratamento cirúrgico.³³ O uso de agentes inotrópicos como dobutamina é necessário se houver disfunção sistólica do VE ou do VD associada. Em crianças pequenas com CoAo tipo adulto que evoluem com ICC, o tratamento pode ser feito com administração de digital, diurético de alça e vasodilatadores para melhorar o desempenho cardíaco e o controle da pressão arterial. Em crianças maiores e adultos, utiliza-se anti-hipertensivos para o controle da HAS.³³

1.12 Tratamento cirúrgico

Em 1944, Robert Gross e Clarence Crafoord, de forma independente, realizaram as primeiras correções cirúrgicas bem-sucedidas de CoAo.^{34,35} Nas quatro décadas seguintes, a cirurgia permaneceu a única forma de tratamento. Entre as técnicas operatórias disponíveis, sobressaem a ressecção segmentar com anastomose término-terminal, aortoplastia com “patch”, aortoplastia com “flap” de subclávia, interposição de enxerto tubular, entre outras. Embora o risco cirúrgico em CoAo simples seja de 1%, esse risco aumenta significativamente em pacientes com idade acima de 30-40 anos.³⁶ Outras complicações da cirurgia incluem o risco de lesão isquêmica da medula espinhal (com resultante paraplegia), claudicação do braço ou síndrome do roubo da subclávia. Essa última complicação pode ocorrer particularmente na técnica do “flap” de subclávia.^{36,37}

1.13 Tratamento percutâneo

O primeiro relato de dilatação transluminal percutânea da CoAo foi feito em 1979 por Sos e cols. em um caso pós-morte de uma criança. Com a expectativa de que essa técnica se tornasse uma realidade clínica, recomendaram o desenvolvimento de um modelo animal.³⁸

Em 1982, Singer e cols. realizaram angioplastia transluminal com cateter balão bem-sucedida em uma criança com recoarctação da aorta.³⁹ Em 1983, Lababidi relatou o emprego da angioplastia percutânea com cateter balão em um neonato e, mais tarde, em 1984, descreveu a dilatação percutânea da aorta com cateter balão em um adulto, ambos com CoAo nativa e que tiveram resultados satisfatórios.^{40,41} Ainda em 1984, Lababidi e cols. relataram suas experiências com angioplastia com cateter balão no tratamento de 27 indivíduos portadores de CoAo, incluindo 7 bebês com CoAo pré-ductal, 7 com recoarctação após correção cirúrgica, 13 crianças mais velhas com CoAo nativa e um adulto com CoAo não operada. Os resultados obtidos foram satisfatórios em todos os pacientes. Os autores consideraram essa intervenção como uma opção de tratamento paliativo útil e segura em indivíduos gravemente doentes.⁴¹

Em 1987, Fontes e cols. publicaram uma série de 16 casos com CoAo tratados em nossa instituição pela técnica da aortoplastia com cateter balão. Os pacientes tinham, em média, 15 anos de idade (variação de 2 meses a 49 anos), 14 apresentavam obstrução nativa e dois pós-cirúrgica, e todos tinham gradiente sistólico (GS) transcoarctação > 20 mmHg (variação de 40 a 90 mmHg). O seguimento médio foi de 5,7 meses e os resultados imediatos foram muito bons, com média de GS residual transcoarctação de $6,5 \pm 7,5$ mmHg (variação de 0 a 20 mmHg) e apenas uma complicação, caracterizada por oclusão da artéria subclávia esquerda, utilizada como via de acesso em um lactente com 2 meses de idade. Os autores concluíram que a aortoplastia com cateter balão é um procedimento seguro e eficaz a curto e médio prazo.⁴²

Ainda em nossa instituição, em 2005, Pedra e cols. compararam os resultados da aortoplastia com cateter-balão com os da aortoplastia associada ao implante de *stent* em adultos e adolescentes com CoAo nativa localizada. Concluíram que, embora a aortoplastia isolada e a aortoplastia com *stent* tenham sido igualmente eficazes em controlar a HAS desses pacientes, o uso de *stent* foi associado a menor incidência de anormalidades da parede aórtica, menor gradiente residual e menor incidência de estenose residual no local da coarctação.⁴³

No mesmo ano, Pedra e cols. publicaram também sua experiência com o uso de *stents* cobertos no tratamento primário da CoAo. Foram 9 pacientes com peso superior a 45 kg e mediana de idade de 31 anos (variação 8 a 57 anos) que apresentavam CoAo nativa crítica ou atrésica (definidas, respectivamente, como aquelas com um diâmetro local menor que 3 mm e aquelas com o lúmen aórtico em fundo cego). Dentre os pacientes incluídos no estudo, haviam dois com idade superior a 50 anos, um com persistência do canal arterial associada, outro com aneurisma adjacente e presença de fratura circunferencial dentro do *stent* previamente implantado. Concluíram que o uso de *stents* cobertos para o tratamento de pacientes selecionados é possível, seguro, geralmente eficaz, e anormalidades da parede aórtica podem ocorrer após implante desses *stents*, podendo exigir procedimentos adicionais.⁴⁴

O racional da técnica de angioplastia com balão consiste em lesar (rasgar) a camada íntima do vaso e, pelo menos parcialmente, também as camadas média e adventícia. Esta lesão, contudo, deve limitar-se à região estenótica. Para que se obtenha um resultado duradouro, deve-se provocar uma dilatação do balão maior que o calibre do vaso. Entretanto, tais lesões da parede arterial predispõem a complicações como dissecação, falso aneurisma e ruptura (7-10%). Uma incidência relativamente alta (2 a 20%) de formação de aneurisma foi relatada após dilatação com cateter balão.^{45,46}

Os *stents*, por sua vez, ao se expandirem, sustentam a região recém-dilatada e, desse modo, evitam a retração e, conseqüentemente, a lesão residual ou estenose recorrente. Um bom resultado é obtido pela simples

dilatação, sem a necessidade de uma dilatação excessiva. Os *stents*, portanto, resultam em menor taxa de complicações, tais como aneurismas, dissecções internas no próprio *stent* e ruptura da aorta. Os *stents* fornecem a superfície para a formação da neoíntima em que ocorreu a lesão, e, assim, reforçam as áreas enfraquecidas dentro da parede aórtica, que, posteriormente, poderiam predispor à formação de falsos aneurismas. Os *stents* melhoraram os resultados e reduziram a taxa de complicações sobre a parede vascular para 1-5%. Os *stents* são, particularmente, úteis em alguns pacientes com CoAo recorrente pós-cirurgia.^{47,48}

Inicialmente, o implante de *stent* foi utilizado apenas nos casos de insucesso cirúrgico ou de angioplastia com balão, tornando-se, posteriormente, tratamento de escolha para casos selecionados. Em pacientes adultos, o *stent* é considerado tratamento de escolha em qualquer caso de CoAo.⁴⁹

Em 2011, a Sociedade Americana de Cardiologia (*American Heart Association*), baseada nas evidências acumuladas ao longo das últimas três décadas, recomendou a angioplastia com cateter balão (classe IC) para os casos de recoarctação da aorta pós-cirúrgica, de anatomia favorável, com GS transcoarctação > 20 mmHg, independentemente da idade e também para aqueles casos com GS transcoarctação < 20 mmHg, quando associados a vasos colaterais significativos, coração univentricular ou disfunção ventricular importante.⁵⁰

Para os casos de CoAo nativa, a aortoplastia com cateter balão foi considerada uma medida paliativa aceitável (classe IIaC) para estabilização dos pacientes sob circunstâncias extenuantes, tais como disfunção ventricular grave, baixo débito cardíaco ou insuficiência mitral importante, independentemente da idade. Também foi considerado aceitável (classe IIbC) nos casos com idade superior a 4-6 meses e GS transcoarctação > 20 mmHg, desde que com anatomia adequada.

Por fim, a angioplastia com cateter balão também pode ser considerada uma opção terapêutica (classe IIbC) em pacientes com CoAo nativa ou recorrente de anatomia complexa e certas condições sistêmicas,

tais como doenças do tecido conectivo ou síndrome de Turner, porém com escrutinação caso a caso.

Em relação ao emprego de *stents* na CoAo nativa e na recoarctação, foram estabelecidas as seguintes recomendações. O uso de *stent* está indicado em pacientes com CoAo recorrente (classe IB) ou nativa (classe IIaB) com GS transcoarctação > 20 mmHg e tamanho suficiente para colocação segura, nos quais o *stent* possa ser expandido à medida de adulto. Casos de CoAo nativa ou recorrente com GS transcoarctação < 20 mmHg também podem ser tratados com *stent*, desde que associados a HAS e estreitamento aórtico que explique a hipertensão (classe IIaC). Além disso, também foi considerado aceitável (classe IIaB) o uso de *stents* na CoAo segmentar com GS transcoarctação > 20 mmHg e nos casos em que a angioplastia com cateter balão tenha falhado.

Considerou-se também razoável (classe IIbC) o uso de *stents* em crianças e neonatos com obstrução complexa do arco aórtico que, apesar de tentativas de alívio por meio de cirurgia ou cateter balão, apresentam alto risco para abordagem cirúrgica adicional. Por último, foi considerado aceitável (Classe IIbC) o implante de *stents* no tratamento da CoAo nativa ou recorrente com GS transcoarctação < 20 mmHg e elevada pressão de enchimento, estreitamento anatômico da aorta ou coexistência de vasos colaterais significativos.

A adição de *stents* recobertos no tratamento percutâneo da CoAo reduziu a incidência de formação de aneurisma intra-*stent* e ruptura vascular para menos de 1%. Os *stents* recobertos também possibilitam excluir a passagem de fluxo indesejável para estruturas como o canal arterial e aneurismas. Além disso, estão sendo desenvolvidos *stents* biodegradáveis.^{36,51}

Os pacientes submetidos à correção cirúrgica ou percutânea da CoAo devem ser seguidos anualmente ou, pelo menos, a cada dois anos, com avaliações que incluam exame de imagem da aorta, para observar sua anatomia pós-intervenção e pesquisar complicações como reestenose ou formação de aneurismas.³⁶

Cowley e cols. compararam o seguimento de dez anos em dois grupos de crianças que receberam tratamento para CoAo, sendo um grupo submetido à cirurgia e outro à angioplastia com balão. Observaram que não houve diferenças entre os grupos em relação a parâmetros como pressão arterial em repouso, gradiente residual da coarctação, desempenho frente ao exercício, medidas do arco aórtico pela RNM e necessidade de reintervenções. Entretanto, houve uma maior incidência de formação de aneurismas e necessidade de reintervenção no grupo submetido à angioplastia (35%) em relação ao grupo cirúrgico (0%).⁵²

Apesar da ocorrência de complicações relacionadas à intervenção percutânea da CoAo, esta se encontra em uso crescente. A angioplastia com balão em crianças e o implante de *stents* em adolescentes e adultos estão se tornando opções terapêuticas iniciais para o tratamento desta patologia, principalmente para estreitamentos localizados.^{30,53} A aortoplastia com implante de *stent* reduz drasticamente o risco de formação de aneurismas e tem excelentes resultados em longo prazo nas coarctações nativas ou recoarctações. Menos de um por cento dos pacientes necessitam de redilatação.⁵⁴

Entretanto, apesar da eliminação do estreitamento aórtico e a normalização do gradiente pressórico local promovido pelo tratamento, os pacientes, frequentemente, permanecem com HAS residual.⁵⁵⁻⁵⁷ A correção da CoAo após os 14 anos de idade está associada à maior frequência de hipertensão e menor sobrevida, enquanto a correção antes dos 3 anos de vida está associada à maior incidência de recoarctação. Vários mecanismos potenciais foram identificados, tais como alteração do sistema renina-angiotensina, distensibilidade aórtica anormal e alteração da função endotelial.^{58,62,64,69}

1.14 Função endotelial e aterosclerose

O endotélio vascular é um grande órgão parácrino formado por uma única camada de células, que secreta numerosos fatores que regulam o tono vascular, o crescimento celular, interações plaquetárias e leucocitárias, e trombogenicidade.⁶⁵ O endotélio sente e responde a uma variedade de estímulos internos e externos por meio de complexos receptores de membrana celular e mecanismos de tradução do sinal, levando à síntese e liberação de diversas substâncias vasoativas, trombo regulatórias e fatores de crescimento.⁶⁵

A disfunção endotelial é uma alteração funcional precoce na aterogênese, que antecede o aparecimento de placas, e, certamente, a detecção clínica da doença aterosclerótica. Essa lesão predispõe a trombose, adesão leucocitária e proliferação de células musculares lisas na parede arterial. Uma importante consequência da disfunção endotelial é a incapacidade de liberação do óxido nítrico (fator vasodilatador derivado do endotélio).⁶⁶⁻⁶⁸

A capacidade de dilatação das artérias periféricas depende de dois componentes distintos e ambos podem ser avaliados de forma não invasiva na artéria braquial por meio de ultrassonografia de alta resolução (US-AR). O primeiro componente, mediado pelo fluxo, é dependente da liberação de óxido nítrico pelo endotélio. O segundo componente não depende do endotélio, mas sim da integridade funcional da musculatura lisa da parede arterial e pode ser avaliada com a administração de nitrato ou nitroglicerina.^{67,69-72}

A primeira descrição da função endotelial como um teste não invasivo foi feita por Celermajer e cols. Eles demonstraram que a dilatação fluxo-mediada (DFM) na artéria braquial está comprometida em crianças e adultos com hipercolesterolemia familiar, adultos tabagistas e pacientes com doença arterial coronária (DAC). Sugeriram que a DFM prejudicada pode indicar uma alteração funcional precoce do sistema arterial na fase pré-clínica da doença vascular.^{67,73,74}

Avaliações da função endotelial em crianças com idade de quatro a seis anos já foram registradas na literatura em diversos tipos de doenças e também em controles saudáveis (normais, obesos, diabéticos, hipercolesterolêmicos, portadoras de SIDA, insuficiência renal crônica, etc.). Em nossa instituição, Ferreira e cols. avaliaram a DFM na artéria braquial, antes e após intervenção com sinvastatina, em grupo de 18 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos, e compararam com igual número de controles saudáveis da mesma faixa etária. O diâmetro luminal da artéria braquial nos 36 participantes variou entre 19 mm e 32 mm com média de $26 \pm 3,6$ mm. Neste estudo, o poder do teste estatístico aplicado foi de 98,6% para detectar, na amostra total (n=36), uma diferença de 10% na DFM, em relação ao basal, enquanto foi de 85,1% para detectar uma diferença média de 8% na variação da DFM com o tratamento, apenas no grupo que recebeu intervenção (n=18), assumindo-se o maior desvio-padrão obtido, que foi igual a 8,0.⁷⁵

Para a avaliação da vasodilatação independente do endotélio nos estudos disponíveis na literatura, em geral, foi utilizada nitroglicerina sublingual 100-400 µg.(76-81) Devido à indisponibilidade dessa apresentação de nitroglicerina no Brasil, utilizamos dinitrato de isossorbida, sublingual, como alternativa para obter o efeito vasodilatador, conforme realizado em estudos prévios em nossa instituição.^{82,83}

1.15 Rigidez arterial e aterosclerose

As propriedades elásticas das artérias variam ao longo da árvore arterial, com artérias proximais mais elásticas e distais mais rígidas.^{84,85}

A velocidade de propagação da onda de pulso aumenta com a diminuição da distensibilidade arterial. Além disso, as reflexões de ondas, que amplificam a onda de pressão são geradas nas bifurcações arteriais periféricas e artérias musculares pequenas.⁸⁴ O resultado global é um

aumento progressivo na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão de pulso (PP) do coração à periferia, conhecido como fenômeno da amplificação.⁸⁵

A velocidade da onda de pulso (VOP) carótido-femoral é considerada o padrão-ouro para a medida da rigidez arterial e pode ser avaliada de forma não invasiva pelo ultrassom, que apresenta uma boa correlação com a tonometria de aplanção ($r=0,83$).⁸⁶⁻⁸⁸

A VOP é inversamente proporcional à complacência vascular. Portanto, um vaso mais rígido conduzirá a onda de pulso mais rapidamente do que um vaso mais distensível e mais complacente.^{89,90}

Em 2007, a diretriz europeia para o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial sistêmica sugeriu, pela primeira vez, a avaliação da rigidez arterial como uma evidência de lesão de órgão-alvo e essa sugestão foi mantida na diretriz de 2013.^{91,92}

1.16 Espessura médio-intimal e aterosclerose

Uma preocupação constante no seguimento de pacientes com CoAo está relacionada à morbidade e mortalidade que permanecem elevadas, a despeito da correção bem sucedida, principalmente por eventos cerebrovasculares, ruptura aórtica, insuficiência cardíaca e DAC.⁹³

A aterosclerose pode ser avaliada medindo-se a espessura da camada íntima-média da carótida comum. O aumento da espessura médio-intimal (EMI) se correlaciona com fatores de risco cardiovascular e gravidade de aterosclerose coronária.⁹⁴

Diversos estudos relataram a mensuração do complexo médio-intimal carotídeo em pacientes previamente submetidos à correção cirúrgica bem-sucedida de CoAo, sendo que a maioria detectou aumento deste marcador, sugerindo a presença de doença aterosclerótica subclínica. Entretanto, poucos estudos avaliaram o impacto da aortoplastia com *stent* sobre este parâmetro. Além disso, não encontramos na literatura nenhum estudo que

tenha avaliado a espessura do complexo médio-intimal da artéria subclávia direita, que parece ser um sítio de acometimento mais precoce.⁹⁵

Considerando que: a) a disfunção endotelial seja um importante fator no desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca^{66,67}; b) a disfunção endotelial seja preditora de eventos cardiovasculares, tais como mortalidade cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC);⁹⁶⁻⁹⁹ c) a rigidez arterial pareça ser um importante determinante da fisiopatologia da elevação da pressão arterial sistólica e pressão de pulso e suas complicações cardiovasculares;⁸⁴ d) a rigidez arterial seja um marcador independente de eventos cardiovasculares;⁸⁴ e) a medida da EMI na artéria carótida comum seja preditora de eventos cardiovasculares, sendo associada à doença coronária (angina do peito, infarto do miocárdio), AVC e claudicação intermitente.^{94,100,101, 103,104}

Esses três marcadores foram escolhidos para avaliação da integridade arterial nesse estudo.

1.17 Justificativa do estudo

Transcorridos mais de 60 anos da primeira correção cirúrgica da CoAo, os resultados tardios continuam a preocupar.^{64,105}

Apesar da relativa simplicidade da técnica cirúrgica, do surgimento do tratamento percutâneo, do emprego dos *stents* e dos novos fármacos utilizados no controle da pressão arterial, a taxa de sobrevida estimada de pacientes, após a correção, com CoAo é menor que a da população geral (80% dos pacientes estão vivos aos 40-50 anos). Além disso, a maioria dos óbitos nesses pacientes, após a cirurgia, deve-se a complicações cardiovasculares, tais como recoarctação, HAS, doença aterosclerótica, insuficiência cardíaca, AVC precoce e morte súbita.^{64,105}

Considerando que a morbi-mortalidade na CoAo permanece elevada, mesmo após correção bem-sucedida, e que as causas de óbito estão

relacionadas principalmente à arteriopatia que envolve o território a montante do sítio de obstrução aórtica, faz-se necessário conhecer e compreender os mecanismos envolvidos em sua gênese.

Tendo em vista as considerações acima, optamos por realizar este estudo e abordar de forma prospectiva aspectos vasculares estruturais e funcionais que possam estar envolvidos na ocorrência dessas complicações.

2 HIPÓTESES

2 HIPÓTESES

1. A coartação da aorta parece comprometer o leito vascular pré-coarctação. Esta alteração pode ser detectada pela análise da reatividade, rigidez e espessura médio-intimal arteriais.

2. O alívio da obstrução aórtica por meio da aortoplastia com balão e implante de *stent* pode interferir de modo positivo na função arterial.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar os efeitos imediatos, após 6 meses e após 1 ano da aortoplastia com balão e implante de *stent* na reatividade e rigidez arteriais e espessura do complexo médio-intimal.

3.2 Objetivo secundário

Correlacionar os achados evolutivos da reatividade, rigidez e espessura médio-intimal arteriais entre si.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo e casuística

Trata-se de um estudo observacional com seguimento longitudinal, prospectivo, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. O grupo estudo foi constituído por pacientes com CoAo selecionados de forma consecutiva à medida que foram encaminhados a este Instituto, com indicação de realização de aortoplastia com implante de *stent*. O grupo controle foi composto por indivíduos encaminhados à Seção de Ecocardiografia, que possuíam ecocardiograma normal. Os dois grupos foram pareados na proporção de 1:1, em relação à idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC).

4.1.1 Fluxograma da seleção e realização dos exames dos pacientes

Fonte de encaminhamento dos pacientes

Ambulatório de Cardiopatias Congênitas do IDPC

Seção de Cardiologia Intervencionista do IDPC

Outros ambulatórios públicos ou particulares de cardiologia

1º Momento: Esclarecimento sobre o estudo

Preenchimento dos critérios de inclusão/Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente ou responsável pelo paciente

Sim

Não

- Laboratório: coleta de exames laboratoriais;
- Aquisição de dados clínicos e antropométricos;
- Seção de Ecocardiografia: realização de ecocardiograma, ultrassom de carótidas e da artéria subclávia direita, estudo da rigidez arterial e função endotelial;
- Seção de Tomografia: realização de angiotomografia da aorta;
- Seção de Cardiologia Intervencionista: realização de aortoplastia com balão e implante de *stent*;
- O tempo entre a primeira e a segunda visita foi menor que 1 mês.

2º Momento: 1 dia após aortoplastia

- Seção de Ecocardiografia: realização de ecocardiograma, e estudo da rigidez arterial e função endotelial.

3º Momento: 6 meses após aortoplastia

- Seção de Ecocardiografia: realização de ecocardiograma, ultrassom de carótidas e da artéria subclávia direita, estudo da rigidez arterial e função endotelial.

4º Momento: 1 ano após aortoplastia

- Seção de Ecocardiografia: realização de ecocardiograma, ultrassom de carótidas e da artéria subclávia direita, estudo da rigidez arterial e função endotelial;
- Seção de Tomografia: realização de angiotomografia da aorta.

Quadro 1 - Fluxograma do estudo

Momento 1 Dia zero Entrada no estudo	Análise dos critérios de inclusão Convite para participação no estudo e aplicação do termo de consentimento Coleta de exames laboratoriais Obtenção de dados clínicos e antropométricos Ecocardiograma Ultrassom de carótidas e da artéria subclávia direita Estudo da rigidez arterial Estudo da função endotelial Angiotomografia da aorta tóraco-abdominal Aortoplastia com balão e implante de <i>stent</i>
Momento 2 Um dia pós-aortoplastia	Ecocardiograma Estudo da rigidez arterial Estudo da função endotelial
Momento 3 6 meses pós-aortoplastia	Ecocardiograma Ultrassom de carótidas e da artéria subclávia direita Estudo da rigidez arterial Estudo da função endotelial
Momento 4 1 ano pós-aortoplastia	Ecocardiograma Ultrassom de carótidas e da artéria subclávia direita Estudo da rigidez arterial Estudo da função endotelial Angiotomografia da aorta tóraco-abdominal.

4.1.2 Tamanho da amostraGrupo paciente:

O grupo paciente foi composto de portadores de CoAo com indicação de tratamento percutâneo com aortoplastia e implante *de stent*. O tamanho amostral foi de 21 pacientes.

Grupo controle:

O grupo controle foi constituído por 21 indivíduos saudáveis.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão:

Crianças, adolescentes e adultos (até 40 anos de idade), portadores de CoAo nativa ou de recoarctação com indicação de tratamento percutâneo com implante de *stent*, sem restrição de sexo ou raça.

Critérios de Exclusão:

- Estenose ou regurgitação aórtica maior que discreta;
- Cardiopatias associadas com repercussão hemodinâmica;
- Peso corpóreo inferior a 20 kg;
- IMC maior ou igual a 30 kg/m²;
- Indivíduos com glicemia de jejum $\geq$ 126 mg/dL;
- Indivíduos com colesterol total > 200 mg/dL;
- Pacientes em tratamento de SIDA;
- História de hipersensibilidade ao nitrato;
- Indivíduos que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido;
- Hipotensão arterial sistêmica após uso de nitrato;
- Insuficiência renal crônica (creatinina > 1,5 mg/dl);
- Enzimas hepáticas acima dos valores normais, conforme Anexo J;
- Tabagismo;
- Etilismo;
- Janela acústica inadequada ao ecocardiograma;
- Insucesso do tratamento percutâneo.

4.3 Avaliação clínica

Foram coletados os seguintes dados: data de nascimento, sexo, tabagismo, ingestão de bebida alcoólica, história ou presença de HAS,

dislipidemia, *diabetes mellitus*, cirurgia cardíaca prévia, classe funcional de acordo com a NYHA, peso, altura e índice de massa corporal (IMC).

4.3.1 Tabagismo

Foi definido como uso contínuo de um ou mais cigarros ou de qualquer tipo de tabaco há, pelo menos, um mês.

4.3.2 Ingestão de bebida alcoólica

Foi definida como a ingestão de 15 g ou mais de etanol, ao menos, três vezes por semana.

4.3.3 Peso, altura e índice de massa corporal (IMC)

O peso e a altura foram aferidos em balança antropométrica e o IMC, obtido pela divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura em metros ($\text{IMC} = \text{kg}/\text{m}^2$). Os pacientes com $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ foram considerados eutróficos, os pacientes com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ foram considerados portadores de sobrepeso e aqueles com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ foram considerados obesos.

Em crianças e adolescentes, o diagnóstico de sobrepeso foi feito quando o IMC foi maior ou igual ao percentil 85 e menor que o percentil 95, e o diagnóstico de obesidade quando o IMC foi maior ou igual ao percentil 95 para a idade e sexo.¹⁰⁶

4.3.4 Dislipidemia conhecida e dislipidemia diagnosticada

Foi considerada dislipidemia conhecida o adulto que fazia uso de hipolipemiantes ou que tenha realizado exame com constatação de dislipidemia. Portador de dislipidemia diagnosticada foi definido como o paciente que após os exames laboratoriais apresentava LDL-C > 160mg/dL e/ou HDL-C < 50mg/dL em mulheres e HDL-C < 40mg/dL em homens, e/ou triglicérides > 150mg/dL. (107) Para o estudo, foram considerados aqueles com hipercolesterolemia diagnosticada e/ou os que faziam uso de hipolipemiantes.

Em crianças e adolescentes, foram seguidas as recomendações da *National Cholesterol Education Program* (NCEP) para a população pediátrica, conforme a tabela abaixo. Ressalta-se que os valores são os mesmos para todos os pacientes de 2 a 18 anos de idade.¹⁰⁸

Tabela 1 - Concentração de colesterol total e LDL-C em crianças e adolescentes

Categoria	Percentil	Colesterol Total	LDL-C
Aceitável	< 75 th	<170	<110
Limítrofe	75 th -95 th	170-199	110-129
Elevado	> 95 th	>200	>130

Adaptado de NCEP guidelines para crianças e adolescentes¹⁰⁸.

4.3.5 Avaliação da pressão arterial (PA) sistêmica

A PA foi aferida após 10 minutos de repouso, com esfigmomanômetro de mercúrio e manguito adequado para o tamanho do paciente, e com o paciente em decúbito dorsal. Foram considerados hipertensos os adultos com PA sistólica > 140 mmHg e/ou com PA diastólica > 90 mmHg, e, também, aqueles em uso de medicação anti-hipertensiva.¹⁰⁹

Em crianças e adolescentes, a hipertensão foi definida como PAS e/ou PAD maior ou igual ao percentil 95 para o gênero, idade e altura constatada em 3 ou mais aferições. A pré-hipertensão foi definida, em crianças, como

PAS ou PAD com valores maiores ou iguais ao percentil 90 e menores que o percentil 95. A pré-hipertensão em adolescentes foi definida quando a pressão arterial foi maior ou igual a 120/80 mmHg e abaixo de 140/90.¹¹⁰

A PAS foi determinada pelo início dos sons de Korotkoff (K1), enquanto a PAD foi determinada com o quinto som de Korotkoff (K5), o desaparecimento desse. Se os sons muito baixos de K5 persistem, o som de K4 determina a PAD.¹¹⁰

4.4 Exames laboratoriais

Os seguintes exames foram colhidos em jejum de 12 horas de acordo com o desenho do estudo para avaliar critérios de exclusão: glicemia, ureia, creatinina, TGO, TGP, TSH, colesterol total e frações, e dosagem de proteína C reativa.

4.4.1 Determinações laboratoriais

As concentrações séricas de triglicérides, colesterol total e HDL-C foram realizadas pelo método colorimétrico – peroxidase, sendo que as concentrações séricas VLDL-C e LDL-C foram calculadas segundo a equação de Friedwald.¹¹¹

As concentrações séricas de TGO e TGP foram realizadas pelo método cinético – IFCC e a Proteína C Reativa pela nefelometria.

A creatinina sérica foi avaliada pelo método colorimétrico – Jaffe. Em crianças, a função renal foi avaliada utilizando-se a fórmula de Schwartz.^{112,113}

RFG = KL/Cr , na qual:

RFG: ritmo de filtração glomerular estimada em $mL/min/1,73m^2$

K: constante que corresponde a 0,45 em crianças até 1 ano de vida, 0,55 em crianças maiores de 1 ano e adolescentes do sexo feminino, e 0,7 em adolescentes do sexo masculino.

L: estatura em cm

Cr: creatinina sérica em mg/dL

O RFG foi considerado reduzido quando seu valor foi $< 90 mL/min/1,73m^2$.¹¹⁴

Tabela 2 - Valores de normalidade do RFG em crianças e adultos jovens

Idade em anos	Média RFG $\pm$ DP ($mL/min/1,73m^2$)
2-12 anos (Masculino ou Feminino)	133 $\pm$ 27
13-21 anos (Masculino)	140 $\pm$ 30
13-21 anos (Feminino)	126 $\pm$ 22

Adaptado de K/DOQI *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*.¹¹⁵

A determinação de TSH foi realizada por quimiluminescência.

A concentração sérica de glicemia foi obtida pelo método colorimétrico enzimático.

Os exames laboratoriais encontram-se listados com seus valores de referência e métodos utilizados no Anexo J.

4.5 Gradiente pressórico braço-perna

A pressão arterial sistólica foi medida de forma não invasiva com a utilização de manômetro de coluna de mercúrio, utilizando-se manguito pneumático adequado, primeiramente, em membro superior direito (artéria braquial) e, depois, no membro inferior direito), para se obter o gradiente sistólico braço-perna. Esse gradiente foi aferido no grupo com CoAo em

todos os momentos do estudo e, junto ao gradiente na aorta descendente medido no ETT, foi utilizado na monitoração de eventual recoarctação. Foi considerado recoarctação quando o gradiente de pressão sistólica braço-perna foi maior ou igual a 20 mmHg.¹¹⁵

4.6 Ecocardiograma

Foi utilizado equipamento Vivid 7 (*General Electric Healthcare*, Milwaukee, Wisconsin, USA) com capacidade para armazenamento digital de imagens, registro de uma derivação eletrocardiográfica contínua e transdutor setorial M4S com frequência de 2-4 MHz.

Todos os participantes foram submetidos a, pelo menos, um ETT, de acordo com a técnica preconizada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹¹⁶ Foram adquiridas, por via transtorácica, imagens de ecocardiografia modo M, bidimensional, Doppler (pulsátil e contínuo) e mapeamento do fluxo em cores. Com o paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo, foram realizados os cortes parasternais e apicais do coração. Pela via parasternal, foram obtidas imagens longitudinais do eixo maior do ventrículo esquerdo e via de saída do ventrículo direito, bem como cortes transversais na base do coração, no terço médio do coração ao nível dos músculos papilares, e no ápice do coração. Pela via apical, foram adquiridas as imagens de duas, quatro e cinco câmaras. Com o paciente em decúbito dorsal, obteve-se o corte supraesternal com visualização do eixo longo e eixo curto da aorta. Também nessa posição de decúbito, foram realizados cortes ecocardiográficos subcostais coronais e sagitais do coração, além da visibilização da aorta abdominal.

As seguintes variáveis foram avaliadas:

Ao modo M: medidas do átrio esquerdo, diâmetro sistólico do VE (DSVE) e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), espessura diastólica do septo ventricular e parede posterior do VE (PPVE), massa do

VE e índice de massa do VE (massa do VE indexada à superfície corpórea).¹¹⁶

A massa do ventrículo esquerdo foi calculada utilizando-se a fórmula recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹¹⁷

$$\text{Massa VE (g)} = 0,8 \times \{1,04[(\text{DDVE} + \text{PPVE} + \text{SIV})^3 - (\text{DDVE})^3]\} + 0,6\text{g}$$

DDVE = Diâmetro diastólico final do VE

SIV = Espessura diastólica do septo interventricular

PPVE = Espessura diastólica da parede posterior do VE

g = unidade de massa em grama

Em adultos, considerou-se a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo quando o índice de massa do VE foi $> 95 \text{ g/m}^2$ em mulheres, e $> 115 \text{ g/m}^2$ em homens.^{116,117} Em crianças e adolescentes, considerou-se a hipertrofia do ventrículo esquerdo quando o índice de massa do VE foi $> 51 \text{ g/m}^2$.^{2,7, 118,119}

A área da superfície corpórea foi calculada utilizando-se a fórmula de Dubois.¹²⁰

$$\text{SC (m}^2\text{)} = 0,20247 \times (\text{altura})^{0,725} \times (\text{peso})^{0,425}$$

SC: Superfície corpórea

m²: Metro quadrado

Com o uso do Doppler contínuo, foi avaliado o gradiente sistólico e a velocidade diastólica (medida no final da onda T do ECG) na aorta torácica descendente e com o Doppler pulsado foi obtido o espectro do fluxo na aorta abdominal. Foi considerada coarctação significativa quando o gradiente sistólico máximo foi $> 40 \text{ mmHg}$, velocidade diastólica $> 193 \text{ cm/s}$ ou ausência de fluxo diastólico reverso e reforço diastólico (“diastolic tail”) na aorta abdominal.^{26,121,127}

4.7 Avaliação da função endotelial

A avaliação da função endotelial foi realizada de acordo com o protocolo preconizado pelos *Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial - dependent flow-mediated vasodilatation of the braquial artery*.⁶⁵

Para a avaliação da reatividade arterial, foram considerados fatores que poderiam interferir nessa análise, tais como: temperatura da sala, tabaco, ingestão de cafeína ou vitamina C.⁶⁵

Antes da realização do exame, o paciente ficou em repouso em posição supina durante, pelo menos, 10 minutos antes da realização do exame e permaneceu nessa posição durante todo o procedimento. A temperatura da sala permaneceu entre 18 e 22 graus Celsius.

Os exames foram realizados em aparelho de ultrassonografia da marca Vivid 7, como especificado acima, e utilizou-se transdutor linear de alta resolução multifrequencial (7-10 MHz). As imagens da artéria braquial foram obtidas cerca de 2 a 4 cm acima da fossa cubital. Todos os exames foram gravados em CD para posterior análise. As medidas dos diâmetros da artéria braquial foram feitas, *off-line*, pela medida da distância entre as suas paredes internas, na imagem bidimensional, coincidindo com o pico da onda R do ECG – Figura 1 (a), bem como o Doppler pulsátil nessa artéria – Figura 1 (b), e, para isso, foram adquiridos quatro ciclos cardíacos.

Figura 1 - (a) Medida da artéria braquial no estado basal e (b) Doppler pulsátil na artéria braquial no estado basal.

Durante a avaliação a vasodilatação endotélio-dependente, também chamada dilatação fluxo-mediada (DFM), foi realizado estímulo da artéria braquial com um manguito adequado para a idade e biotipo do paciente. Esse manguito foi colocado acima da fossa flexora do braço e insuflado 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica durante 5 minutos. Após esse tempo, o manguito foi desinsuflado (houve surgimento do estresse de cisalhamento e da hiperemia reativa), com consequente vasodilatação endotélio-dependente.

As velocidades de fluxo foram obtidas nos primeiros 15 segundos após a desinsuflação, e os diâmetros da artéria braquial após 60 segundos – Figuras 2 (a) e (b).

Figura 2 - (a) Medida da artéria braquial na fase de hiperemia reativa e (b) Doppler pulsátil na artéria braquial na fase de hiperemia reativa.

Para verificar se a hiperemia reativa causou aumentos similares de fluxo sanguíneo no grupo de pacientes e no grupo controle, foi calculado o fluxo tanto em repouso (basal) quanto nos 15 segundos após a desinsuflação do *cuff*, pela multiplicação da integral velocidade-tempo (VTI) do sangue, frequência cardíaca e área seccional da artéria braquial ($3,14 \times D^2/4$). A hiperemia reativa foi, então, calculada como uma mudança percentual no fluxo durante a hiperemia comparada ao basal.¹²²

A DFM foi expressa como a variação percentual do diâmetro da artéria braquial após a hiperemia reativa e o diâmetro no estado basal.

Após esse procedimento, aguardou-se de 10 a 15 minutos para que o estado basal fosse restabelecido. Fez-se nova medida basal do diâmetro da artéria braquial, e, depois, se administrou nitrato sublingual na forma de dinitrato de isosorbida para se avaliar a vasodilatação endotélio-independente. A medida da artéria braquial foi obtida 5 minutos após administração do nitrato, e a dilatação foi expressa como a variação percentual do diâmetro pós-nitrato em relação ao valor basal. Após o término do exame, o paciente permaneceu em repouso por 10 minutos para se evitar hipotensão arterial pós-nitrato.

4.7.1 Roteiro das avaliações da função endotelial e da EMI

1. verificação do peso e altura;
2. posicionamento do paciente deitado numa maca e deixando-o em repouso por 10 minutos;
3. colocação dos eletrodos para o ECG;
4. avaliação das artérias carótidas comuns e subclávia direita e ajustes no equipamento para obtenção de imagens satisfatórias;
5. gravação das imagens para medida da EMI;
6. aferição da PA no braço e na perna com manômetro de coluna de mercúrio;
7. colocação do manguito no braço esquerdo;
8. obtenção de imagens da artéria braquial esquerda e ajustes necessários no equipamento – marcar o local;
9. gravação de clips de imagens 2D longitudinais da artéria braquial no momento basal (para mensurar os diâmetros basais);
10. gravação de *clips* do Doppler pulsado na artéria braquial (para cálculo da velocidade);
11. insuflação do manguito 50 mmHg acima da PAS aferida anteriormente por 5 minutos;

12. desinsuflação do manguito e obtenção de *clip* do Doppler pulsado nos primeiros 15 segundos;
13. gravação de clips de imagens 2D da artéria braquial em 60 segundos;
14. gravação de imagens 2D e Doppler, 10 minutos depois, para documentação de nova situação basal (nova avaliação do diâmetro arterial e da velocidade do fluxo);
15. administração do nitrato (dinitrato de isossorbida 5mg, sublingual, para pacientes com peso acima de 40kg, e dinitrato de isossorbida 2,5 mg, sublingual para pacientes com peso menor ou igual a 40kg);
16. gravação final de imagens 2D da artéria para realização de medidas da dilatação independente do endotélio.

4.8 Avaliação da rigidez arterial

Com o paciente em decúbito dorsal, utilizamos o equipamento de ultrassonografia MyLab 60 (marca Esaote, Gênova, Itália) com utilização de um transdutor linear com frequência entre 8 e 10 MHz. Os pacientes foram mantidos em repouso por 10 minutos, e, na sequência, as artérias carótidas comuns (ACC) direita e esquerda tiveram suas imagens avaliadas em tempo real pelo método de radiofrequência (RF) conforme consenso de especialistas.⁸⁵

As imagens da distensão carotídea, durante o ciclo cardíaco, foram analisadas pelo *software* do equipamento denominado RFQAS (*Radio Frequency Quality Arterial Stiffness*) – Figura 3 (a). O equipamento detecta os “ecos” das paredes da artéria carótida (*wall tracking*), seus diâmetros sistólico e diastólico, e sua distensão, o que gera, graficamente, uma onda de distensão, cujas características combinadas com os valores da PA medida na artéria braquial com o esfigmomanômetro refletem a pressão local – Figura 3 (b).

Figura 3 – (a) Aquisição da imagem para avaliação da rigidez arterial e (b) Onda de pulso aferida na artéria carótida.

A pressão local na artéria carótida é tida como uma boa estimativa da pressão central, que é a mesma da aorta ascendente. Foram fornecidos, então, os dados que foram utilizados para a medida da rigidez arterial, aqui representada como velocidade de onda de pulso (VOP), a qual era expressa na tela do equipamento.¹²³

Aguarda-se um mínimo de seis batimentos consecutivos com desvio-padrão (DP) considerado adequado (DP inferior a 30) para aquisição e processamento da imagem.

4.9 Avaliação da espessura do complexo médio-intimal carotídeo e da artéria subclávia direita

Os exames foram realizados no equipamento de ultrassonografia Vivid 7 com transdutor linear de alta resolução e multifrequencial (7-10 MHz). Em estudo das artérias carótidas extracranianas, foi realizada a avaliação da EMI.

As imagens da EMI foram adquiridas estudando-se a artéria carótida comum em três ângulos (anterior, lateral e posterior) Figura 4.

Figura 4 - Posição da cabeça e orientação do transdutor no ultrassom de artérias carótidas.¹²⁵

As medidas foram realizadas no segmento distal, 1 a 2 cm abaixo da bifurcação carotídea. O complexo médio-intimal, na parede posterior, foi adequadamente visibilizado, com profundidade que não excedeu 4 cm, sem zoom e num segmento retilíneo de cerca de 1 centímetro.¹²⁴⁻¹²⁵ - Figura 5 (a) e (b).

Figura 5 - (a) Bifurcação carotídea e (b) Medida da EMI na artéria carótida comum.

Esses parâmetros foram mensurados antes do tratamento percutâneo (Momento 1), seis meses (Momento 3) e 12 meses (Momento 4) após o tratamento percutâneo.

A avaliação da origem da artéria subclávia direita foi feita em seguida, no mesmo equipamento em que se obteve a medida da EMI carotídea. Foi realizado manualmente, ponto a ponto, fez-se uma média de cinco medidas Figura 6 (a) e (b).⁹⁵

No grupo controle, foi realizada a avaliação acima em apenas uma ocasião.

Figura 6 - (a) Origem da artéria subclávia direita e (b) Medida da EMI na artéria subclávia direita.

4.10 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS (versão 19 *software for Windows*®, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

As variáveis categóricas foram expressas em valor absoluto e percentagem, enquanto as variáveis quantitativas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão.

O teste de McNemar foi usado para comparar as variáveis categóricas em dois momentos (antes e após angioplastia).

O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as variáveis quantitativas do grupo de pacientes com o grupo controle, e foi utilizado

também para comparar as variáveis quantitativas dos pacientes em dois momentos (antes e após a aortoplastia).

O teste de Friedman foi usado para comparar variáveis contínuas nos quatro momentos em que os pacientes foram avaliados.

A Anova não paramétrica para medidas repetidas foi usada para comparar os dados quantitativos obtidos no grupo de pacientes em seus quatro momentos.

O nível de significância estatística considerado foi $p < 0,05$.

4.11 Variabilidade interobservador

Foram comparadas 22 medidas da EMI carotídea, 22 medidas da VOP, 22 medidas da EMI da artéria subclávia direita e 14 medidas da artéria braquial por dois examinadores diferentes. A média das diferenças para EMI carotídea foi de $0,0078 \pm 0,0249\text{mm}$ (IC 95%: $-0,0032 - 0,0189\text{mm}$; $p=0,24$), para a VOP foi de $0,0455 \pm 0,262\text{m/s}$ ($-0,0710 - 0,1619\text{m/s}$; $p=0,57$) e para a subclávia direita foi de $0,0127 \pm 0,048\text{mm}$ (IC 95%: $-0,0086 - 0,034\text{mm}$; $p=0,082$). Os resultados pela avaliação pelo CCC encontram-se, a seguir, na Tabela 3.

Tabela 3 – Variabilidade Interobservador – CCC

Variável	CCC	CB	IC95% CCC
EMI carótidas	0,9698	0,9839	0,9431 - 0,9841
VOP	0,9810	0,9980	0,9565 – 0,9918
EMI subclávia direita	0,9934	0,9995	0,9843 – 0,9972
Artéria braquial	0,9887	0,9998	0,9655-0,9963

NOTA: CCC: coeficiente de correlação de concordância; Cb: coeficiente de “bias”; IC: intervalo de confiança.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas, antropométricas e laboratoriais

Foram convidados 27 portadores de CoAo que aceitaram participar do estudo. Destes, 6 foram excluídos pelos seguintes motivos: 1 paciente após realizar aortoplastia com balão e implante de *stent* necessitou ser submetido à correção cirúrgica de aneurisma da aorta ascendente, 1 paciente tinha uma janela ecocardiográfica inadequada para a realização do estudo, 2 pacientes tinham estenose significativa na origem da artéria subclávia esquerda e 2 pacientes tiveram perda de seguimento.

As características clínicas e antropométricas são apresentadas na Tabela 4.

Vinte e um pacientes permaneceram no estudo, nota-se predomínio do gênero masculino 13 (61,9%), a idade média foi $17,33 \pm 8,23$ anos, a idade mediana foi 15 anos (8-39 anos), 20 (95,24%) eram portadores de CoAo nativa e 1 caso (4,76%) tratava-se de recoarctação pós-operatória. Não houve diferenças em termos dos dados demográficos e antropométricos entre o grupo de pacientes e o grupo controle, exceto pela pressão arterial sistólica e diastólica mais elevadas no grupo de pacientes.

Vinte pacientes (95,24%) apresentavam hipertensão arterial nos membros superiores tanto sistólica (PAS MSD de $150,71 \pm 21,64$ mmHg) quanto diastólica (PAD MSD de $86,67 \pm 14,43$ mmHg) e houve melhora significativa da pressão arterial após um ano da intervenção hemodinâmica, com queda da taxa de hipertensos para 66,67% ($p=0,031$). Todos se encontravam em classe funcional I da NYHA.

Tabela 4- Características clínicas e antropométricas basais

	Pacientes (n=21)	Controle (n=21)	Valor p
% Sexo masculino	13 (61,90)	13 (61,90)	1,000
Idade (anos)	15 (8-39) ^b	15 (7-39) ^b	0,980
Peso (kg)	53,24 ± 11,78 ^a	53,50 ± 16,37 ^a	0,920
Altura (m)	1,60 ± 0,12 ^a	1,62 ± 0,15 ^a	0,588
SC (m ²)	1,54 ± 0,21 ^a	1,55 ± 0,30 ^a	0,910
IMC (kg/m ²)	20,73 ± 3,49 ^a	19,99 ± 3,18 ^a	0,734
PAS MSD (mmHg)	150,71 ± 21,64 ^a	108,57 ± 10,62 ^a	<0,001
PAD MSD (mmHg)	86,67 ± 14,43 ^a	69,29 ± 7,46 ^a	<0,001
PAM MSD (mmHg)	108,02 ± 14,76 ^a	82,38 ± 8,04 ^a	<0,001
HAS- n (%)	20 (95,24)	-	-
% CF I NYHA	21 (100)	21 (100)	1,000
Diâmetro art. braquial (mm)	0,282 ± 0,027 ^a	0,277 ± 0,034 ^a	0,411
% CoAo nativa	20 (95,24)	-	-

^avalores expressos pela média ± desvio padrão. ^bvalor expresso pela mediana ± desvio padrão. IMC: índice de massa corpórea; PAS MSD: Pressão Arterial Sistólica Membro Superior Direito; PAD MSD: Pressão Arterial Diastólica Membro Superior Direito; PAM MSD: Pressão Arterial Média Membro Superior Direito. CF: classe funcional

A Tabela 5 mostra que não houve diferenças significativas entre o grupo de pacientes e o grupo controle em relação aos parâmetros bioquímicos.

Tabela 5 - Dados laboratoriais

	Pacientes (21) Média ± DP	Controle (21) Média ± DP	Valor p
Colesterol Total (mg/dL)	153,24 ± 30,54	149,00 ± 28,56	0,782
HDL-C (mg/dL)	48,14 ± 9,80	50,48 ± 13,32	0,597
LDL-C (mg/dL)	87,00 ± 27,58	84,76 ± 23,74	0,811
Triglicérides (mg/dL)	72,33 ± 18,31	70,95 ± 23,15	0,615
Glicemia jejum (mg/dL)	84,19 ± 6,29	85,95 ± 6,67	0,370
Ureia (mg/dL)	26,38 ± 7,00	29,19 ± 7,82	0,290
Creatinina (mg/dL)	0,72 ± 0,20	0,77 ± 0,21	0,319
TSH (mg/dL)	1,70 ± 1,25	2,40 ± 1,42	0,077
TGO (mg/dL)	22,06 ± 4,46	22,57 ± 8,39	0,659
TGP (mg/dL)	22,06 ± 7,39	18,71 ± 11,49	0,068
PCR (mg/dL)	0,30 ± 0,20	0,41 ± 0,17	0,293

HDL-C: *high-density lipoprotein*; LDL-C: *low-density lipoprotein*; TSH: hormônio estimulante da tireoide; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica

5.2 Comportamento da pressão arterial sistólica, diastólica e do gradiente braço-perna com a intervenção

A Tabela 6 apresenta a evolução da PAS, PAD e gradiente braço-perna em resposta à aortoplastia com implante de *stent*.

Na comparação entre os momentos 1 e 4, observou-se redução da PAS e PAD no membro superior direito. O GS braço-perna pré-aortoplastia era maior que 20 mmHg em todos os pacientes, com média de $55,71 \pm 24,61$ mmHg, e houve redução significativa imediatamente após a intervenção percutânea, permanecendo abaixo de 20 mmHg a partir desse momento.

Tabela 6 - Comportamento da pressão arterial sistólica, diastólica e do gradiente braço-perna em resposta à aortoplastia com *stent*

	Momento 1	Momento 2	Momento 3	Momento 4	Valor p	
	Média $\pm$ DP (n=21)	Média $\pm$ DP (n=21)	Média $\pm$ DP (n=21)	Média $\pm$ DP (n=21)	P1 (1x2)	P5 (1x4)
PAS MS (mmHg)	150,71 $\pm$ 21,64	127,62 $\pm$ 10,32	125,48 $\pm$ 14,13	122,62 $\pm$ 15,62	<0,0001	<0,0001
PAD MS (mmHg)	86,67 $\pm$ 14,43	80,48 $\pm$ 8,65	74,76 $\pm$ 9,28	75,71 $\pm$ 9,78	0,1531	0,0005
Grad B-P (mmHg)	55,71 $\pm$ 24,61	11,43 $\pm$ 8,39	11,19 $\pm$ 8,35	7,14 $\pm$ 9,69	<0,0001	<0,0001

PAS MS: Pressão Arterial Sistólica Membro Superior; PAD MS: Pressão Arterial Diastólica Membro Superior; Grad B-P: Gradiente braço-perna. P1: comparação entre os momentos 1 e 2; P2: comparação entre os momentos 1 e 4

5.3 Impacto da intervenção em relação ao uso de medicamentos anti-hipertensivos

Dezenove pacientes (90,48%) faziam uso de um ou mais medicamentos anti-hipertensivos.

A Tabela 7 revela que, apesar da redução do número de medicamentos usados pelos pacientes um ano após a aortoplastia, essa redução não foi estatisticamente significativa.

Tabela 7 – Impacto da intervenção em relação ao uso de medicamentos anti-hipertensivos no curso do estudo

	Momento 1 n = 21	Momento 2 n = 21	Momento 3 n = 21	Momento 4 n = 21	Valor <i>p</i>
Betabloqueador-n(%)	8(38,1)	10 (47,6)	6 (28,6)	6 (28,6)	0,112
IECA/BRA- n(%)	12 (57,1)	13 (61,9)	10 (47,6)	9 (42,9)	0,202
BCC- n(%)	6 (28,6)	5 (23,8)	3 (14,3)	4 (19,0)	0,112
Diurético- n(%)	6 (28,6)	5 (23,8)	2 (9,5)	3 (14,3)	0,112

IECA/BRA: Inibidor Enzima Conversora da Angiotensina/Bloqueador Receptor da Angiotensina; BCC: bloqueador de canal de cálcio

5.4 Características angiográficas, hemodinâmicas e tipos de *stents* utilizados.

Todos os pacientes foram submetidos à aortoplastia com implante de *stent*, com sucesso. As características angiográficas e hemodinâmicas, bem como o tipo de *stent* utilizado em cada paciente são mostrados na Tabela 8. Observou-se que o gradiente sistólico de $35,62 \pm 10,13$ mmHg por meio da zona coarctada, obtido antes da angioplastia com implante de *stent*, caiu para $3,33 \pm 4,13$ mmHg após a intervenção percutânea ($p < 0,001$). Também houve melhora significativa da razão de diâmetros da aorta (zona coarctada em relação à aorta ao nível do diafragma) com uma razão de $0,31 \pm 0,16$ antes do procedimento percutâneo para $0,93 \pm 0,14$ após esse procedimento ($p = < 0,001$).

Em todos os casos, os valores finais foram inferiores a 20 mmHg e a razão de coarctação pós-aortoplastia superior a 0,50.

Tabela 8 - Características angiográficas, hemodinâmicas e tipos de *stents* utilizados

Paciente	Idade (anos)	Stent	Gradiente Basal	Gradiente Pós	Razão Basal	Razão Pós
1	15	Palmaz 4014	22	0	0,44	1
2	39	Atrium Advanta V12	42	0	0,17	0,75
3	13	Atrium Advanta V12	32	1	0,08	0,81
4	9	CP 8	30	10	0,25	0,60
5	16	Palmaz 4014	27	7	0,50	0,90
6	16	Palmaz 4014	32	6	0,33	1
7	14	Atrium Advanta V12	20	0	0,62	1,04
8	16	Atrium Advanta V12	35	3	0,17	0,86
9	35	Atrium Advanta V12	37	4	0,22	1
10	8	Palmaz 4014	50	9	0,24	0,86
11	13	Palmaz 4014	28	2	0,59	1,06
12	13	Palmaz 4014	41	1	0,18	0,71
13	22	Palmaz 4014	36	0	0,5	0,84
14	26	Palmaz Genesis	33	1	0,5	1,0
15	12	Atrium Advanta V12	40	4	0,25	0,92
16	11	CP 8 Zig	41	14	0,32	1,05
17	12	Palmaz 4014	32	0	0,22	0,87
18	18	CP 8	20	0	0,13	1
19	28	Atrium Advanta V12	61	8	0,14	1
20	12	Palmaz 4014	49	0	0,37	1,03
21	16	CP 8	40	0	0,5	1,18

5.5 Características ecocardiográficas dos grupos

A Tabela 9 mostra os resultados da avaliação ecocardiográfica. Todos os pacientes possuíam fração de ejeção normal (média $0,66 \pm 0,039$) e preenchem critérios diagnósticos de CoAo significativa, com gradiente

sistólico no istmo da aorta > 40 mmHg (95,24% dos pacientes), cauda diastólica na aorta descendente (100% dos pacientes), fluxo com reforço diastólico na aorta abdominal (100% dos pacientes). A massa do ventrículo esquerdo indexada basal estava aumentada no grupo de pacientes ($103,29 \pm 24,77 \text{ g/m}^2$) em relação ao grupo controle ($61,28 \pm 1,31 \text{ g/m}^2$) e houve uma significativa melhora 1 ano após a aortoplastia (valor $p < 0,0001$), apesar de ainda permanecer maior que no grupo controle.

Ocorreu, também, uma melhora significativa na fração de ejeção após 1 ano da intervenção percutânea (valor $p < 0,0001$).

Tabela 9 - Características ecocardiográficas dos grupos

	Pacientes Momento 1 <i>média ± DP</i>	Pacientes Momento 4 <i>média ± DP</i>	Controles <i>média ± DP</i>	Valor <i>p1</i>	Valo <i>p2</i>
Massa VE indexada (g/m^2)	$103,29 \pm 24,77$	$74,39 \pm 22,07$	$61,28 \pm 1,31$	<0,0001	0,0382
Fração de ejeção (Teichholz)	$0,66 \pm 0,039$	$0,71 \pm 0,056$	$0,68 \pm 0,039$	0,1456	0,0345
Gradiente Ístmico (mmHg)	$66,67 \pm 19,67$	$28,00 \pm 10,43$	-	-	
Cauda diastólica na AoD – n (%)	21 (100)	0	-	-	
Reforço diastólico AoAbd –n (%)	21 (100)	0	-	-	

VE: ventrículo esquerdo; AoD: aorta descendente; AoAbd: aorta abdominal;. *p1*: comparação entre momento 1 e controles; *p2*: comparação entre momento 4 e controles.

5.6 Evolução dos parâmetros arteriais funcionais e estruturais ao longo do estudo

A Tabela 10 resume a variação dos parâmetros estruturais e funcionais das artérias, em resposta à aortoplastia com *stent*.

Tabela 10- Variação da reatividade vascular, rigidez arterial e espessura do complexo médio-intimal com aortoplastia e implante de *stent*

	Momento 1 n = 21	Momento 2 n = 21	Momento 3 n = 21	Momento 4 n = 21	Valor <i>p</i> (1x4)
DFM (%)	3,50±2,1	3,48±1,99	3,64±1,91	3,61±1,86	0,8949
Dilatação por nitrato (%)	12,51±3,66	12,34±3,69	12,65±3,69	12,80±3,53	0,1691
Hiperemia reativa (%)	654,31±254,54	766,38±373,15	760,65±226,88	671,47±285,69	0,5280
VOP (m/s)	5,40±0,79	5,25±0,79	5,20±0,73	5,25±0,77	0,2524
EMI CC (mm)	0,59±0,09	-	0,59±0,10	0,59±0,11	0,3976
EMI ASCD (mm)	1,20±0,25	-	1,21±0,26	1,21±0,28	0,0953

5.7 Avaliação da função endotelial na artéria braquial esquerda

As Figuras 7 e 8 demonstram as variações das dilatações dependente e independente do endotélio no território pré-coarctação nos diferentes momentos do estudo e a Tabela 11 mostra o impacto da intervenção sobre a reatividade arterial e sua comparação com o grupo controle.

Observou-se que as respostas dilatadoras da artéria braquial, tanto mediada pelo fluxo quanto induzida por nitrato, estavam prejudicadas antes da intervenção percutânea e permaneceram alteradas no território pré-coarctação, mesmo um ano após a aortoplastia com *stent*. A Tabela 10 mostra que a hiperemia reativa foi menor no grupo de pacientes antes e 1 ano após a intervenção percutânea em relação ao grupo controle.

Figura 7 - Dilatação fluxo-mediada nos diferentes momentos do estudo

Figura 8 - Dilatação induzida por nitrato nos diferentes momentos do estudo.

Tabela 11 – Impacto da intervenção sobre a dilatação fluxo-mediada e dilatação por nitrato na artéria braquial dos pacientes em comparação com grupo controle

	Pré-aortoplastia (Basal)	pós-aortoplastia (1 ano)	Controle	p ₁	p ₂
DFM (%)	3,50±2,01	3,61±1,86	17,50±3,20	<0,0001	<0,0001
Nitrato (%)	12,51±3,66	12,80±3,53	28,44±6,85	<0,0001	<0,0001
HR (%)	654,31±254,54	671,47±285,69	967,90±375,02	0,003	0,003

DFM: dilatação fluxo-mediada; HR: hiperemia reativa; p₁: valor p referente à comparação entre os pacientes no momento 1 e controles; p₂: valor referente à comparação entre os pacientes no momento 4 (1 ano após aortoplastia) e o grupo controle.

5.8 Rigidez arterial carotídea

A Tabela 12 mostra que a rigidez arterial carotídea média estava elevada antes da aortoplastia e não houve melhora significativa após um ano do procedimento.

Tabela 12 – Rigidez arterial carotídea em pacientes e grupo controle

	Pré- aortoplastia (Basal) n=21	pós- aortoplastia (1 ano) n=21	Controle n=21	p ₁	p ₂
VOP (m/s)	5,40 ± 0,79	5,25 ± 0,77	4,32 ± 0,54	<0,0001	0,0002

VOP: velocidade de onda de pulso; p₁: valor p referente à comparação entre os pacientes no momento 1 e controles; p₂: valor referente à comparação entre os pacientes no momento 4 (1 ano após aortoplastia) e o grupo controle

5.9 Espessura médio-intimal em artérias carótidas e subclávia direita

A Tabela 13 mostra que a EMI média em artérias carótidas e subclávia direita é maior no grupo de pacientes com CoAo que no grupo controle e não se alterou um ano após a intervenção.

Tabela 13 – Comparação dos grupos em relação a parâmetros arteriais estruturais e variação em resposta à aortoplastia com *stent*

Artéria	Pré-aortoplastia (basal) (n=21) <i>Média ± DP</i>	1 ano pós- aortoplastia (n=21) <i>Média ± DP</i>	Controle (n=21) <i>Média ± DP</i>	Valor p ₁	Valor p ₂
EMI CC (mm)	0,59±0,094	0,59 ±0,11	0,49 ± ,039	<0,0001	<0,0001
EMI ASCD (mm)	1,20±0,25	1,21±0,28	0,69 ± 0,16	<0,0001	<0,0001

EMI: espessura médio- intimal; CC: carótida comum; ASCD: artéria subclávia direita; p₁: valor p referente à comparação dos pacientes no momento pré-aortoplastia e grupo controle; p₂: valor p referente à comparação dos pacientes 1 ano pós-aortoplastia e grupo controle

5.10 Correlações entre as variáveis estudadas

A Tabela 14 mostra que não houve correlação linear das variáveis idade, índice de massa do VE, pressão arterial sistólica, gradiente sistólico no istmo, rigidez arterial, espessura médio-intimal e dilatação fluxo-mediada entre si. A exceção ocorreu apenas pela correlação positiva entre o gradiente sistólico no istmo e a rigidez arterial, representada pela velocidade da onda de pulso ($r=0,54$ com $p=0,01$).

Tabela 14 – Correlações entre os parâmetros vasculares, idade, massa do VE, pressão arterial sistólica e gradiente no istmo aórtico

	Idade	IMVE	PASMSD	GS istmo	VOP	EMI ASCD	EMI CC	DFM
Idade	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMVE	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PASMSD	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
GS istmo	NS	NS	NS	-	$r=0,54$ $p=0,01$	NS	NS	NS
VOP	NS	NS	NS	$r=0,54$ $p=0,01$	-	NS	NS	NS
EMI ASCD	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS
EMI CC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS
DFM	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; PAS MS: pressão arterial sistólica no membro superior direito; GS: gradiente sistólico; VOP: velocidade de onda de pulso; EMI: espessura médio-intimal; ASCD: artéria subclávia direita; CC: carótida comum; DFM: dilatação fluxo-mediada; NS: não significativo

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou prospectivamente, por ultrassonografia de alta resolução, o impacto da aortoplastia com *stent* sobre as alterações estruturais e funcionais das artérias e os efeitos sobre a massa e a função cardíaca em um grupo de pacientes portadores de CoAo. Este grupo foi constituído, predominantemente, por adolescentes e adultos jovens, com idade mediana de 15 anos (variando de 8-39 anos) à época da intervenção. A avaliação da integridade arterial foi realizada antes e até um ano após a intervenção. Para a avaliação funcional, foram estudadas as repostas dilatadoras da artéria braquial à hiperemia reativa e ao uso de nitrato sublingual e, também, a avaliação da rigidez arterial carotídea. A avaliação estrutural consistiu na mensuração da espessura do complexo médio-intimal, em dois sítios diferentes do leito arterial pré-coartação, as artérias carótidas e artéria subclávia direita.

Na comparação com o grupo controle, foi demonstrado que os pacientes, apesar da intervenção percutânea bem-sucedida, apresentavam hiperemia reativa reduzida, respostas dilatadoras anormais (tanto mediada pelo fluxo quanto pelo nitrato), aumento da rigidez arterial carotídea, e aumento da espessura médio-intimal nas artérias carótidas e subclávia direita. Essas alterações persistiram após um ano da intervenção com *stent* e podem representar uma fase inicial do processo aterosclerótico.

Alterações estruturais e funcionais persistentes da parede dos vasos do leito vascular pré-coarctação já foram descritas após correção de CoAo. Acredita-se que tenham implicações relevantes na manutenção da hipertensão arterial sistólica, em repouso ou relacionada ao exercício, com consequente impacto na morbidade e mortalidade tardia desses pacientes. A seguir, discutiremos, separadamente, os aspectos relevantes do estudo.

6.1 Função endotelial

Já foi bem demonstrado, em pacientes com doença coronária, que alterações da função endotelial na artéria braquial têm boa correlação com a função endotelial das artérias coronárias em resposta à acetilcolina avaliada por cateterismo cardíaco.¹²⁶ Por isso, entendemos que a avaliação deste parâmetro tem grande importância na mensuração do envolvimento arterial, e pode ter impacto na avaliação de risco de eventos cardiovasculares futuros em pacientes tratados de CoAo. Em nosso grupo de pacientes, submetidos à aortoplastia e a implante de *stent*, as alterações da função endotelial observadas foram concordantes com os resultados obtidos por outros autores, como discutido a seguir. Isto, é apresentavam hiperemia reativa reduzida e respostas dilatadoras anormais no leito pré-coarctação e não houve melhora com a intervenção.

Postula-se que a hiperemia reativa reduzida é consequência de alterações funcionais dos vasos de resistência (pequenas artérias) e que a resposta anormal aos agentes vasodilatadores é decorrente de alterações nas paredes das grandes artérias (vasos de condução).⁶⁰ Estas anormalidades, em pacientes com CoAo, restringem-se ao leito vascular pré-coarctação.

Gidding e cols. foram os primeiros a demonstrar que alterações estruturais e da reatividade arterial ocorrem no leito arterial pré-coarctação, ao notarem que as artérias do antebraço de pacientes com CoAo apresentavam vasoconstrição aumentada, enquanto isto não acontecia nas artérias da parte inferior do corpo.⁶² Além disso, Gardiner e cols. observaram que as alterações funcionais das artérias, no leito vascular proximal à zona coarctada, permaneciam alteradas mesmo após o tratamento cirúrgico precoce e bem-sucedido de CoAo. Também notaram que 28% dos pacientes, adultos jovens e saudáveis, apresentavam HA sistólica relacionada ao exercício.⁶⁰ Guenthard e Wyler também relataram uma correlação significativa entre redução da DFM e HA sistêmica induzida pelo exercício.¹²⁷

Outros autores também mostraram que anormalidades funcionais das artérias persistem na região pré-coarctação, a despeito da precocidade do tratamento cirúrgico, ainda que operados no período neonatal.^{59,128,129}

Em um grupo semelhante de pacientes, Brili e cols. encontraram que, além da hiperemia reativa significativamente comprometida, havia, também, um aumento do processo inflamatório envolvendo o endotélio. Tem sido demonstrado que a expressão de moléculas de adesão (*vascular cell adhesion molecule* - VCAM-1 e *intercelular adhesion molecule* – ICAM-1 e E-selectin) está aumentada na presença de disfunção endotelial e que citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina 1-b (IL-1b), podem ter efeito direto nas células endoteliais, levando tanto a aumento na produção de moléculas de adesão quanto à diminuição da enzima NO synthase, redução da síntese de óxido nítrico e, conseqüentemente, comprometimento da função endotelial.¹³⁰⁻¹³²

Em contraste a esses estudos, Heger e cols. mostraram que a disfunção arterial tardia está relacionada à idade na época da correção cirúrgica da CoAo. Crianças submetidas à correção cirúrgica antes de 9 anos tinham DFM e dilatação induzida por nitrato na artéria braquial semelhantes ao grupo controle. Entretanto, aquelas operadas a partir de 9 anos de idade apresentavam comprometimento tanto da DFM quanto da dilatação induzida por nitrato.¹³³

Chen e cols. foram os primeiros a estudar o impacto da aortoplastia com implante de *stent* sobre a função arterial e a PA sistêmica de pacientes com CoAo. Embora tenham observado uma melhora progressiva dos níveis de PA após seis meses da intervenção, o mesmo não ocorreu em relação à DFM e a dilatação induzida por nitrato, que permaneceram alteradas.¹³⁴ Em nosso grupo de pacientes, observamos resultados semelhantes em relação à reatividade arterial e à PA sistêmica.

6.2 Rigidez arterial

Este estudo avaliou a rigidez arterial carotídea, por meio de ultrassonografia de alta resolução com a técnica de radiofrequência para a medida da VOP local, e observou que a rigidez arterial desses pacientes com CoAo encontrava-se aumentada em relação ao grupo controle, e permaneceu elevada após um ano da aortoplastia e implante de *stent*. Esta observação está em concordância com resultados previamente descritos por diferentes autores, e parece resultar do aumento do conteúdo de colágeno e menor quantidade de músculo liso na parede arterial proximal à área coarctada em comparação com os segmentos distais.^{135,136}

É sabido que a rigidez arterial afeta a capacidade das grandes artérias de atuar como um amortecedor para o débito cardíaco e é um importante determinante da carga vascular sobre o coração.¹³⁷ Sabe-se, também, que a rigidez aórtica prediz a PA sistólica em crianças saudáveis e que a rigidez aórtica central elevada está associada à morbidade e mortalidade cardiovascular aumentada.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Além disso, a VOP tem-se mostrado um importante fator prognóstico em indivíduos com hipertensão arterial.¹⁴¹

A rigidez arterial, medida como distensibilidade arterial, não tem sido relacionada a fatores pré-natais, mas sim a influências ambientais precoces, como LDL-colesterol, na primeira década de vida.¹⁴² O aumento anormal da rigidez arterial em portadores de CoAo parece se desenvolver, também, neste mesmo período e alterações irreversíveis não parecem surgir na vida intra-uterina ou nos primeiros meses de vida. Essas anormalidades vasculares, provavelmente, representam um mecanismo para a relação entre a idade à época da correção da CoAo e o desenvolvimento de HA sistólica.⁵⁹

Ong e cols. estudaram um grupo de crianças e adolescentes submetidos à correção de CoAo antes dos 15 anos de idade sem hipertensão em repouso e notaram aumento da rigidez na aorta torácica pré-coarctação, alta prevalência de gradientes de pressão induzida pelo

exercício e aumento significativo da massa do VE, correlacionada ao estreitamento aórtico residual.¹⁴³

Vriend e cols. mostraram que, mesmo um estreitamento residual discreto no local de correção da CoAo, foi um preditor forte e independente de PA sistólica elevada, que pode ser devido à reflexão de onda aumentada e mais precoce no local da reestenose. Esses autores sugeriram uma redução no limiar para reintervenção na recorrência de CoAo leve a fim de melhorar os resultados em longo prazo nesses pacientes.¹⁴⁴

A VOP apresenta uma correlação forte com eventos cardiovasculares e mortalidade. Em um estudo, De Divitiis e cols. mostraram que pacientes submetidos à correção de CoAo tinham VOP aumentada no membro superior, quando comparados com grupo controle. Mostraram também que a correção cirúrgica precoce (idade mediana na operação = 4 meses) preservou as propriedades elásticas das artérias de condução no território pré-coarctação.⁵⁹

Diferentemente, Vogt e cols. relataram que as propriedades elásticas da aorta ascendente estavam alteradas em neonatos com CoAo e permaneciam comprometidas após 3 anos da correção cirúrgica bem-sucedida.¹²⁸

Kenny e cols. descobriram uma correlação moderada entre VOP e medidas ambulatoriais da pressão arterial. Observaram, também, que portadores de CoAo hipertensos tinham uma VOP aórtica mais elevada que portadores de CoAo normotensos.¹⁴⁵

Moutafi e cols. estudaram as propriedades elásticas da aorta em pós-operatório tardio de pacientes submetidos à correção cirúrgica de CoAo, e encontraram distensibilidade reduzida e índice de rigidez na aorta ascendente aumentado, o que levou a aumento da PA sistólica. A reduzida distensibilidade da aorta ascendente também diminui o fluxo diastólico que contribui para perfusão coronária.¹⁴⁶

Já foi demonstrado que o alívio da obstrução aórtica pela aortoplastia com *stent* reduz a PA sistólica e melhora a função aórtica central, mas não afeta a função arterial periférica.¹³⁴ Além disso, parece que a perda da

complacência aórtica está associada à hipertrofia residual do VE.¹⁴⁷ Estas observações estão de acordo com os nossos resultados.

Em contraste, Babu-Narayan e cols. observaram, por meio de RNM, que a distensibilidade da aorta ascendente melhorou significativamente após um ano de aortoplastia com *stent* em adultos com CoAo. Além disso, notaram um aumento de 40% na distensibilidade da aorta ascendente após o alívio da obstrução, que foi atribuída à redução da PA ou a alterações estruturais na parede arterial pré-coarctação. Concluíram, ainda, que a melhora na distensibilidade pode ter contribuído para a redução da massa ventricular esquerda e, também, para a redução da PA.¹⁴⁸

A rigidez arterial aumentada pode ter implicações terapêuticas, pois, conforme indicou o estudo CAFE (*Conduit Artery Function Evaluation*), alguns agentes anti-hipertensivos como bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina podem ser mais eficazes em tratar as anormalidades da hemodinâmica aórtica central, comparadas com β -bloqueadores e diuréticos.^{149,150}

Estudo realizado por Brili e cols. demonstrou efeito favorável do ramipril na função endotelial em indivíduos jovens normotensos submetidos à correção bem-sucedida da CoAo.¹⁵¹

Assim, podemos notar que os nossos resultados estão em conformidade com a maioria dos estudos publicados na literatura que relatam alterações das propriedades elásticas da aorta na CoAo e que, mesmo uma intervenção bem-sucedida, pode não melhorar a rigidez arterial. Isso pode explicar, ainda que parcialmente, a HA persistente e os eventos coronários após a correção da CoAo.^{62,128,130,143,147}

6.3 Espessura médio-intimal

A EMI avaliada nas artérias carótidas comuns direita e esquerda, e na artéria subclávia direita estava significativamente aumentada no grupo de pacientes em comparação ao grupo controle, sugerindo que há um processo

de aterosclerose subclínica em curso. Sabe-se que a EMI é preditora de eventos cardiovasculares, sendo associada à doença coronária (angina do peito, infarto do miocárdio), a AVC e à claudicação intermitente.^{94,100-104,152}

Meyer e cols. observaram maiores valores de EMI nas artérias carótidas direita e esquerda em crianças submetidas à correção cirúrgica de CoAo em comparação a crianças sem fatores de risco para doenças cardiovasculares.¹⁵³

Ou e cols. demonstraram aumento da EMI carotídea em indivíduos submetidos à correção cirúrgica de CoAo, principalmente quando tinham arco aórtico com geometria tipo gótico.¹²⁹

Vriend e cols. demonstraram que a EMI estava aumentada nas artérias carótidas e femorais de pacientes jovens submetidos à correção cirúrgica bem-sucedida de CoAo em comparação ao grupo controle. Além disso, as diferenças na EMI carotídea eram proeminentes mesmo em pacientes operados no período neonatal, sugerindo um defeito arterial congênito.¹⁵⁴

Luijendijk e cols. avaliando pacientes operados de CoAo encontraram uma taxa de eventos cardiovasculares de 6,8% em 10 anos e verificaram que pacientes com EMI carotídea acima de 0,8 mm têm um risco 15 vezes maior para eventos cardiovasculares. Essa relação permaneceu significativa mesmo após o ajuste para os fatores de risco tradicionais como hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia.¹⁵⁵

Por outro lado, alguns autores não encontraram alterações na EMI em adultos submetidos à correção de CoAo em relação ao grupo controle.¹⁵⁶ Porém, o achado desses autores não foi confirmado em outros estudos, como descrito acima.

6.4 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial é uma complicação frequente no seguimento tardio da correção cirúrgica da CoAo, mesmo em indivíduos tratados na infância e com excelentes resultados.¹⁵⁰ Cohen e cols. mostraram uma

prevalência de 40% de hipertensão arterial em um grupo de 571 indivíduos submetidos à correção cirúrgica prévia de CoAo e alta incidência de mortalidade precoce, geralmente decorrentes de causas cardiovasculares relacionadas à hipertensão.⁶⁴

A correção da CoAo tem por objetivo eliminar a obstrução da aorta e a consequente sobrecarga pressórica do ventrículo esquerdo, reduzindo a pressão arterial na parte superior do corpo e, também, o risco de complicações cardiovasculares.

Em nosso estudo, 95,24% dos pacientes com CoAo apresentavam HAS e houve uma melhora significativa da pressão arterial após um ano da intervenção hemodinâmica, com queda da taxa de hipertensos para 66,67%. A melhora, principalmente da pressão arterial sistólica, foi, provavelmente, consequência do alívio agudo da obstrução aórtica. No seguimento de 1 ano, houve uma redução média de 28 mmHg na pressão sistólica medida no membro superior direito.

Uma preocupação no seguimento do paciente após a correção da CoAo é o desenvolvimento de hipertensão arterial tardia, que é uma causa importante de morbidade e mortalidade cardiovascular aumentada.¹²⁹ A patogênese completa da hipertensão na CoAo ainda é alvo de debates.

A rigidez arterial aumentada e a reatividade arterial reduzida sugerem uma patologia vascular que acomete todo o leito arterial pré-coarctação e pode ser a causa da HAS em pacientes com CoAo corrigida.¹⁵⁷ Os principais determinantes da pressão arterial sistólica são a rigidez aórtica e o volume sistólico do VE.¹⁵⁸ A hipertensão atua numa relação de causa e efeito com a rigidez arterial em pacientes com CoAo, pois sua existência provoca aumento da rigidez arterial e a rigidez arterial elevada contribui para o desenvolvimento de hipertensão.^{130,129,136,158,159}

A EMI e rigidez arterial aumentadas após correção da CoAo estão associadas à hipertensão arterial sistêmica e ao aumento da massa do VE, sendo ambas importantes preditoras de morbidade e mortalidade tardias.¹⁶⁰

Outro fator que parece relacionado ao surgimento e à manutenção da HAS é a redução da sensibilidade dos barorreceptores, que são

mecanorreceptores sensíveis ao estiramento. Os mais sensíveis estão localizados nas artérias carótidas e arco aórtico. Beekman e cols. documentaram alteração na função dos barorreceptores em crianças com CoAo previamente corrigida e que apresentavam hipertensão sistólica leve nos membros superiores. Concluíram que, nessas crianças, o barorreflexo é reprogramado para operar em níveis mais elevados de pressão arterial e tem uma reduzida sensibilidade para mudanças na pressão arterial quando comparado com grupo controle.¹⁶¹

Kenny e cols. mostraram que pacientes normotensos submetidos à correção prévia de CoAo tinham uma sensibilidade dos barorreceptores aumentada, enquanto pacientes hipertensos pós-correção de CoAo tinham uma redução na sensibilidade dos barorreceptores, o que sugere que uma reduzida resposta dos receptores à rigidez arterial aumentada pode indicar um estágio inicial de hipertensão arterial.¹⁴⁵ Esses estudos estão em concordância com os achados de Sehested e cols. que demonstraram, em um estudo histológico, que a parede arterial pré-coarctação é mais rígida e contém mais colágeno e menos músculo liso que a parede aórtica pós-coarctação, e especularam que a distensibilidade reduzida pode influenciar os barorreceptores a tolerarem uma PA mais elevada. Além dessas alterações histológicas, Sehested e cols. encontraram alterações funcionais *in vitro* na parede aórtica pré-coarctação, incluindo contratilidade prejudicada em resposta à norepinefrina e potássio.¹³⁶

Ou e cols. estudando pacientes submetidos à correção de CoAo por meio de ressonância magnética identificaram três diferentes geometrias de arcos aórticos (gótico, românico e “forma de ameia”), e identificaram o arco aórtico tipo gótico como um fator de risco independente tanto para desenvolvimento de hipertensão arterial em repouso quanto induzida pelo exercício.^{162,163} Em outra publicação, Ou e cols. demonstraram que, no arco aórtico tipo gótico, a rigidez arterial e a EMI aumentadas eram mais prevalentes, bem como a reatividade arterial era alterada. Essas anormalidades vasculares podem decorrer de reflexão de onda precoce e aumentada no sítio do ângulo agudo do arco gótico, e, como consequência,

há redução do tempo de chegada da onda refletida na aorta proximal e aumento da proporção da pressão de pulso central.¹²⁹

Além disso, um estreitamento residual discreto no local de correção da CoAo pode predispor à hipertensão, ao encontrar uma relação entre estreitamento residual discreto e a pressão sanguínea sistólica.¹⁴⁴

Outros fatores potencialmente envolvidos no surgimento da hipertensão arterial em pacientes pós-tratamento de CoAo são: aumentada responsividade do sistema renina-angiotensina e hiperatividade simpática.^{164,165}

A correção precoce tem um efeito benéfico indiscutível por retardar o surgimento da HAS em pacientes pós-coartectomia.¹⁵⁴

6.5 Efeitos cardíacos

Esse estudo mostrou melhora significativa do *status* cardíaco com a aortoplastia e implante de *stent*, que pode ser notada pelo aumento da fração de ejeção e a redução da massa do VE. O índice de massa inicialmente aumentado era consequência da elevada pós-carga do VE, decorrente da rigidez arterial aumentada e da obstrução mecânica na aorta. Em nosso grupo de pacientes, houve melhora significativa do índice de massa do VE um ano após a intervenção, apesar da média de valores ainda ter permanecido elevada em relação ao grupo controle. Essa persistência no aumento da massa do VE, após um ano de intervenção bem-sucedida, pode ser resultado de eventual GS residual no istmo aórtico ou pela rigidez arterial que persiste aumentada no leito arterial pré-coarctação, consistente com os achados de Ong e cols. em pacientes submetidos à correção cirúrgica de CoAo.¹⁴³ O aumento da massa do VE tem sido associado a resultados cardiovasculares adversos em estudos longitudinais.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Após três décadas dos primeiros estudos da função arterial em pacientes com CoAo, muitas controvérsias ainda persistem em relação ao seu papel fisiopatológico nas complicações cardiovasculares tardias, que,

frequentemente, acometem esses indivíduos. Isso, provavelmente, ocorre devido às diferentes metodologias empregadas nos estudos e ao pequeno tamanho das amostras. Em relação à EMI, observamos que as medidas foram realizadas ora em apenas uma das carótidas, ora em ambas as carótidas comuns, e algumas vezes medidas que incluíram o bulbo carotídeo ou as carótidas internas. Na avaliação da rigidez arterial, tem sido empregada a tonometria de aplanção, a pletismografia e, algumas vezes, medidas baseadas na ecocardiografia ou na ressonância magnética. Acreditamos que seja necessária realização de estudos prospectivos multicêntricos, com uniformização de metodologia, que envolvam maior número de pacientes para que se possa esclarecer essas controvérsias e, com base nos resultados, tomar medidas mais eficazes para reduzir a alta morbi-mortalidade pós-correção da CoAo.

6.6 Correlações entre as variáveis

Em nosso estudo, embora tenha sido observada queda do GS na região de estreitamento, bem como queda da PA sistólica, do índice de massa do VE, não se demonstrou correlação linear entre essas variáveis. Também não se observou correlação linear entre os parâmetros arteriais (DFM, rigidez arterial e EMI carotídea e da artéria subclávia direita) entre si ou com a pressão arterial sistólica, exceção apenas para a correlação linear entre a rigidez arterial e o gradiente ístmico. Talvez isso se deva ao fato da correlação entre as variáveis envolvidas ser do tipo não linear e os métodos estatísticos empregados não consigam determinar essa possível correlação.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação desse estudo foi o pequeno tamanho da amostra, que pode não ter revelado pequenas diferenças em parâmetros obtidos nos diferentes momentos da avaliação. Além disso, os resultados podem ter sofrido alguma influência pelo fato de terem sido incluídos pacientes com valva aórtica bivalvular e pacientes com diferentes faixas etárias. É sabido que pacientes com valva aórtica bivalvulada, frequentemente, apresentam alterações na camada média da aorta, que podem influenciar os parâmetros da função arterial.¹⁵ Ademais, já foi demonstrado que a persistência no comprometimento da DFM e da dilatação induzida por nitrato, após correção da CoAo, provavelmente, estará presente quanto mais velho for o paciente à época da correção, especialmente a partir dos nove anos de idade.^{64,133} Isto parece ser um importante fator que contribui na regulação anormal da pressão arterial e na morbi-mortalidade tardia.

A inclusão dos pacientes ocorreu numa perspectiva de formação consecutiva da amostra e, por se tratar de estudo realizado em um único centro, acaba por se tornar um fator limitante para obtenção de amostras maiores e mais homogêneas.

Outro ponto a se considerar é que não se pode descartar alguma influência exercida pela medicação anti-hipertensiva nos indivíduos com CoAo durante todo o período de seguimento no estudo. Da mesma forma em relação aos efeitos de um estreitamento residual, ainda que discreto, sobre a pressão arterial e, conseqüentemente, sobre a massa do VE.

Enquanto utilizamos dinitrato de isossorbida, a maioria dos estudos relata o uso de nitroglicerina sublingual. Porém, essa forma de apresentação não se encontra disponível comercialmente em nosso país. Entretanto, isto não parece ter influenciado nos resultados obtidos em nosso estudo, uma vez que promoveu a dilatação esperada no grupo controle. Além disso, o

dinitrato de isossobida já foi previamente utilizado em estudos realizados em nosso serviço.^{82,83}

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Pacientes submetidos à aortoplastia com balão e implante de *stent* não apresentaram melhora da reatividade arterial, rigidez arterial e espessura do complexo médio-intimal.

Observou-se correlação linear e positiva entre a velocidade da onda de pulso e o gradiente sistólico do istmo obtidos antes e 1 ano após a aortoplastia com balão e implante de *stent*.

9 ANEXOS

Anexo A - Pressão arterial em meninos por idade e percentil de altura

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)							
		← Percentile of Height →								← Percentile of Height →							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	
1	50th	80	81	83	85	87	88	89		34	35	36	37	38	39	39	
	90th	94	95	97	99	100	102	103		49	50	51	52	53	53	54	
	95th	98	99	101	103	104	106	106		54	54	55	56	57	58	58	
	99th	105	106	108	110	112	113	114		61	62	63	64	65	66	66	
2	50th	84	85	87	88	90	92	92		39	40	41	42	43	44	44	
	90th	97	99	100	102	104	105	106		54	55	56	57	58	58	59	
	95th	101	102	104	106	108	109	110		59	59	60	61	62	63	63	
	99th	109	110	111	113	115	117	117		66	67	68	69	70	71	71	
3	50th	86	87	89	91	93	94	95		44	44	45	46	47	48	48	
	90th	100	101	103	105	107	108	109		59	59	60	61	62	63	63	
	95th	104	105	107	109	110	112	113		63	63	64	65	66	67	67	
	99th	111	112	114	116	118	119	120		71	71	72	73	74	75	75	
4	50th	88	89	91	93	95	96	97		47	48	49	50	51	51	52	
	90th	102	103	105	107	109	110	111		62	63	64	65	66	66	67	
	95th	106	107	109	111	112	114	115		66	67	68	69	70	71	71	
	99th	113	114	116	118	120	121	122		74	75	76	77	78	78	79	
5	50th	90	91	93	95	96	98	98		50	51	52	53	54	55	55	
	90th	104	105	106	108	110	111	112		65	66	67	68	69	69	70	
	95th	108	109	110	112	114	115	116		69	70	71	72	73	74	74	
	99th	115	116	118	120	121	123	123		77	78	79	80	81	81	82	
6	50th	91	92	94	96	98	99	100		53	53	54	55	56	57	57	
	90th	105	106	108	110	111	113	113		68	68	69	70	71	72	72	
	95th	109	110	112	114	115	117	117		72	72	73	74	75	76	76	
	99th	116	117	119	121	123	124	125		80	80	81	82	83	84	84	
7	50th	92	94	95	97	99	100	101		55	55	56	57	58	59	59	
	90th	106	107	109	111	113	114	115		70	70	71	72	73	74	74	
	95th	110	111	113	115	117	118	119		74	74	75	76	77	78	78	
	99th	117	118	120	122	124	125	126		82	82	83	84	85	86	86	
8	50th	94	95	97	99	100	102	102		56	57	58	59	60	60	61	
	90th	107	109	110	112	114	115	116		71	72	72	73	74	75	76	
	95th	111	112	114	116	118	119	120		75	76	77	78	79	79	80	
	99th	119	120	122	123	125	127	127		83	84	85	86	87	87	88	
9	50th	95	96	98	100	102	103	104		57	58	59	60	61	61	62	
	90th	109	110	112	114	115	117	118		72	73	74	75	76	76	77	
	95th	113	114	116	118	119	121	121		76	77	78	79	80	81	81	
	99th	120	121	123	125	127	128	129		84	85	86	87	88	88	89	
10	50th	97	98	100	102	103	105	106		58	59	60	61	61	62	63	
	90th	111	112	114	115	117	119	119		73	73	74	75	76	77	78	
	95th	115	116	117	119	121	122	123		77	78	79	80	81	81	82	
	99th	122	123	125	127	128	130	130		85	86	86	88	88	89	90	

Anexo A - Pressão arterial em meninos por idade e percentil de altura
(Cont.)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114;555.

Anexo B - Pressão arterial em meninas por idade e percentil de altura

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Anexo B - Pressão arterial em meninas por idade e percentil de altura
(Cont.)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114;555

Anexo C - Concentração de lipídios em indivíduos de 5 a 19 anos

	Males			Females		
	5-9 y	10-14 y	15-19 y	5-9 y	10-14 y	15-19 y
Total cholesterol, mg/dL						
50th percentile	153	161	152	164	159	157
75th percentile	168	173	168	177	171	176
90th percentile	183	191	183	189	191	198
95th percentile	186	201	191	197	205	208
Triglyceride, mg/dL						
50th percentile	48	58	68	57	68	64
75th percentile	58	74	88	74	85	85
90th percentile	70	94	125	103	104	112
95th percentile	85	111	143	120	120	126
LDL, mg/dL						
50th percentile	90	94	93	98	94	93
75th percentile	103	109	109	115	110	110
90th percentile	117	123	123	125	126	129
95th percentile	129	133	130	140	136	137
HDL, mg/dL						
5th percentile	38	37	30	36	37	35
10th percentile	43	40	34	38	40	38
25th percentile	49	46	39	48	45	43
50th percentile	55	55	46	52	52	51

Rifkind B, Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich P. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6–19 yrs: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis.* 1981;34(1):27–39.

Anexo D - Percentil de pesos em meninos de 2 a 20 anos

NCHS 2004 2000 CDC growth charts: United States. National Center for Health Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>

Anexo E - Percentil de pesos em meninas de 2 a 20 anos

NCHS 2004 2000 CDC growth charts: United States. National Center for Health Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>

Anexo F - Percentil de estatura em meninos de 2 a 20 anos

NCHS 2004 2000 CDC growth charts: United States. National Center for Health Statistics.
Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>

Anexo G - Percentil de estatura em meninas de 2 a 20 anos

NCHS 2004 2000 CDC growth charts: United States. National Center for Health Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>

Anexo H - Percentil de IMC em meninos de 2 a 20 anos

NCHS 2004 2000 CDC growth charts: United States. National Center for Health Statistics.
Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>

Anexo I - Percentil de IMC em meninas de 2 a 20 anos

NCHS 2004 2000 CDC growth charts: United States. National Center for Health Statistics.
Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>

Anexo J - Exames laboratoriais: valores de referência e métodos utilizados

<i>Colesterol</i>	<i>Acima de 19 anos: Desejáveis: < 200 mg/dL Limitrofes: 200 a 239 mg/dL Elevados: > 239 mg/dL</i>	<i>Colorimétrico – Peroxidase</i>	<i>Soro</i>
<i>Colesterol HDL</i>	<i>Acima de 19 anos Baixo: < a 40 mg/dL Desejável: > a 60 mg/dL</i>	<i>Colorimétrico – Enzimático</i>	<i>Soro</i>
<i>Colesterol LDL</i>	<i>Acima de 19 anos: Ótimo: < a 100 mg/dl Desejável: 100 a 129 mg/dl Limítrofe: 130 a 159 mg/dl Elevado: 160 a 189 mg/dl Muito Elevado: > a 189 mg/dl</i>	<i>Eq. De Friedwald</i>	<i>Soro</i>
<i>Creatinina</i>	<i>Adulto: 0,70 a 1,5mg/dL</i>	<i>Colorimétrico - Jaffé</i>	<i>Soro</i>
<i>Fibrinogênio</i>	<i>180 a 350 mg/dL</i>	<i>Klauss modificado</i>	<i>Plasma</i>
<i>Glicose</i>	<i>60 até 100 mg/dL</i>	<i>Colorimétrico enzimático</i>	<i>Soro ou plasma</i>
<i>PCR</i>	<i>Inferior a 0,8 mg/dL Sensibilidade do teste: 0,05 mg/dL</i>	<i>Nefelometria e/ou Aglutinação</i>	<i>Soro</i>
<i>Potássio</i>	<i>3,5 a 5,6 mmol/L</i>	<i>Eletrodo íon-seletivo</i>	<i>Soro</i>
<i>Sódio</i>	<i>136 a 146 mmol/L</i>	<i>Eletrodo íon-seletivo</i>	<i>Soro</i>
<i>TGO/AST</i>	<i>Feminino: até 40 U/L Masculino: até 50 U/L</i>	<i>Cinético – IFCC</i>	
<i>TGP/ALT</i>	<i>Feminino: até 40 U/L Masculino: até 50 U/L</i>	<i>Cinético – IFCC</i>	
<i>Triglicérides</i>	<i>Desejáveis: < a 150 mg/dL Limitrofe: 150 a 200 mg/dL Elevado: 201 a 499 mg/dL Muito elevado: > 500 mg/dL</i>	<i>Colorimétrico - Peroxidase</i>	<i>Soro</i>
<i>TSH</i>	<i>RN : Ate 39,00 uIU/mL 2a semana a 1 mês: 0,34 a 16,00 uIU/mL 1 mês a 5 anos : 0,34 a 9,00 uIU/mL 6 a 18 anos : 0,34 a 6,00 uIU/mL Adultos : 0,34 a 5,60 uIU/mL</i>	<i>Quimiluminescência</i>	<i>Soro</i>

Anexo K – Valores individuais da reatividade arterial nos momentos 1 e 4

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Hiperemia Reativa 1 (HR 1)	DFM 1 (%)	Nitrato 1 (%)	Hiperemia Reativa 4 (HR 4)	DFM 4 (%)	Nitrato 4 (%)
1	M	15	130,90	5,50	8,10	1378,75	5,50	8,57
2	M	39	678,90	5,00	15,30	848,71	5,20	16,20
3	F	13	851,48	4,00	19,00	353,20	3,80	19,00
4	F	9	915,66	3,70	14,80	566,22	3,70	14,80
5	M	16	150,00	0,00	10,00	237,27	0,00	10,00
6	F	16	851,63	3,30	13,30	813,83	3,40	13,70
7	M	14	278,37	4,00	15,00	549,02	3,40	14,80
8	M	16	718,49	5,70	14,20	1023,07	5,40	13,50
9	F	35	597,98	6,60	10,00	385,97	6,50	10,00
10	M	8	437,66	3,80	11,50	191,28	4,00	12,00
11	F	13	611,27	0,00	8,00	411,74	0,00	8,00
12	M	13	905,06	4,00	12,00	608,52	3,80	11,50
13	M	22	738,38	3,20	12,90	820,77	3,30	13,00
14	M	26	733,32	0,00	16,00	741,42	0,00	16,00
15	M	12	565,28	0,00	7,1	424,47	2,00	7,00
16	F	11	686,70	3,80	15,30	899,14	5,00	14,80
17	M	12	621,84	5,80	12,90	767,65	6,00	12,90
18	F	18	1221,77	3,60	18,50	841,45	2,80	18,50
19	M	28	594,54	3,00	6,00	765,81	2,90	9,00
20	M	12	698,79	3,85	11,50	560,36	3,85	15,38
21	F	16	752,40	3,70	7,40	912,33	3,70	7,40

Anexo L - Termo de consentimento do grupo de pacientes**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****TÍTULO DO ESTUDO:**

“Estudo da integridade arterial em pacientes com coarctação da aorta, antes e após aortoplastia com implante de *stent*”

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

INVESTIGADOR: Dr. Carlos Alberto de Jesus. CRM 65017

NÚMERO DO PACIENTE:

INICIAIS DO PACIENTE:

OBJETIVO DESTE ESTUDO

O senhor (a) Seu filho (a) está sendo convidado(a) a participar deste estudo porque apresenta uma doença no coração chamada “coarctação da aorta”, e que possivelmente precisará de tratamento realizado por meio de cateterismo cardíaco.

O objetivo do estudo é avaliar com exame de ultra-som do coração (ecocardiograma transtorácico) a função cardíaca e a função dos vasos sanguíneos antes e após a realização do cateterismo que o (a) senhor (a) seu filho (a) será submetido.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso o(a) senhor(a) / seu filho (a) queiram participar deste estudo serão realizados, além dos exames de rotina, 1 exame de ultrassom do coração (ecocardiograma transtorácico) e 1 ultrassom das artérias do pescoço (ultrassom de carótidas) e da artéria do braço (ultrassom da artéria braquial) que servem para ver se existem sinais de formação de placas de colesterol, e função endotelial que serve para ver o risco de doenças coronárias e de manter a pressão alta.

RISCOS E DESCONFORTOS

O ecocardiograma transtorácico, o ultrassom de carótidas e da artéria braquial são exames que não trazem riscos à (sua) saúde/do seu filho (a).

O ultrassom das artérias carótidas, subclávia direita e femoral não necessita de nenhum preparo. O ultrassom da artéria braquial e femoral para avaliação da função endotelial poderá causar desconforto pequeno, pois, o paciente poderá sentir formigamento no braço no qual será insuflado o manguito (como o utilizado para medir a pressão arterial). Poderá, ainda, apresentar dor de cabeça, tontura ou queda de pressão quando sob efeito da medicação que será usada apenas no momento do estudo, um vasodilatador do grupo nitrato (“Isordil via sublingual”), será necessário jejum de no mínimo 4 horas, não tomar café nem fumar 24 horas antes do exame. Para coleta do sangue, deve estar em jejum de pelo menos doze horas, pode sentir o desconforto da picada da agulha e os riscos inerentes a uma coleta de sangue normal, sendo mais comum o sangramento local.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Com a participação no estudo o senhor (a) seu filho (a) poderá se beneficiar diretamente através do diagnóstico e tratamento precoce das eventuais complicações que ocorram no pré ou pós-cateterismo e também ajudará a compreender melhor as possíveis associações que existam entre certos sinais presentes antes do cateterismo e a ocorrência das complicações mencionadas. Isso poderá trazer benefícios a inúmeros outros pacientes.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso o senhor(a) ou seu filho(a) não queiram participar do estudo, receberá o tratamento proposto pelo seu médico de forma independente e sem nenhum tipo de prejuízo.

CONFIDENCIALIDADE

Se o senhor(a) ou seu filho (a) aceitarem participar do estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa, mas serão

mantidos confidenciais e os resultados obtidos serão entregues apenas aos responsáveis legais e arquivados no prontuário médico. Seu médico será informado de sua participação neste estudo. Cada participante receberá um número que o identificará no decorrer do estudo, bem como serão utilizadas as iniciais do nome. Ao término do estudo, as conclusões obtidas serão publicadas em revista médica especializada. Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido o senhor estará dando permissão para que isso seja feito.

NOVOS ACHADOS

O senhor (a) será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo, que possam influenciar seu desejo ou de seu filho (a) de continuar ou não a participar.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação e a de seu filho (a) neste estudo é voluntária e não será remunerada. O senhor (a) ou seu filho (a) podem se recusar a participar ou desistir a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que o senhor(a) ele (a) estará recebendo e não acarretará em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado ao senhor (a) e pode ser devido a alguma alteração médica, que pode colocá-lo em risco de outras complicações se o senhor (a) ele (a) continuar na pesquisa, cancelamento do estudo pelos coordenadores, pelo senhor (a) não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer, o tratamento do seu filho (a) continuará sendo feito pelo seu médico da mesma forma.

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

Os exames específicos deste estudo serão fornecidos ao senhor de graça. Em caso de dúvida a respeito da pesquisa, entre em contato com Dr. Carlos Alberto de Jesus no telefone 011- 50856060.

Ao assinar este termo o senhor (a) não abre mão de nenhum direito legal.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico (Dr. Carlos Alberto de Jesus, telefone 011- 50856060) irá responder todas as dúvidas que o senhor (a) possa ter sobre a participação do seu filho (a) neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos e de seu filho (a) como participante deste estudo, o senhor (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no telefone 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para o senhor (a).

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os exames a que meu filho (a) será submetido e os possíveis riscos e desconfortos e potenciais benefícios que possa apresentar. As alternativas à nossa participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para que eu/meu filho (a) possa participar deste estudo clínico.

_____	_____	____ : ____ h
Assinatura do Paciente ou Responsável	Data	Hora

_____	_____	____ : ____ h
Testemunha (se necessário)	Data	Hora

_____	_____	____ : ____ h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

Anexo M - Termo de consentimento do grupo controle**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
GRUPO CONTROLE**

Título da Pesquisa: Estudo da integridade arterial em portadores de coarctação da aorta, antes e após aortoplastia com implante de *stent*

Investigador Principal: Dr. Carlos Alberto de Jesus

Iniciais do Paciente:-----

Nº do Paciente: -----

Objetivo deste Estudo

O senhor(a) seu filho(a) está sendo convidado (a) a participar deste estudo porque possui um coração normal ao ecocardiograma.

O objetivo do estudo é avaliar com ecocardiograma e ultrassom dos vasos sanguíneos a função cardíaca e a função dos vasos para servirem de modelo normal a ser comparado com pacientes portadores de coarctação da aorta.

Procedimentos do Estudo

Caso o senhor(a)/seu filho(a) queiram participar deste estudo, ele constará dos seguintes passos:

- a) Ecocardiograma transtorácico: exame de ultrassom do coração para ver a anatomia e a função detalhadas do coração.
- b) Ultrassom das artérias do pescoço (ultrassom de carótidas), da artéria do braço (ultrassom da artéria braquial) e da artéria da coxa (artéria femoral): estes exames servem para ver se existem sinais de formação de placas de gordura dentro deles, rigidez das paredes das artérias do pescoço (ultrassom de carótidas) e observar como os vasos sanguíneos reagem quando fazemos alguns estímulos (isto se chama função endotelial).
- c) Para realizar o ultrassom da artéria do braço vamos insuflar o aparelho de medir pressão arterial que ficará no braço por alguns minutos.
- d) Ainda para realizar o ultrassom do braço e da perna precisamos dar ao senhor(a)/seu filho(a) uma medicação chamada isordil que é colocada embaixo da língua. Esta medicação ajuda muito para ver como as artérias do braço e da perna se comportam em termos de aumento do seu calibre após o uso de isordil.
- e) Exames de sangue para ver se o senhor(a)/seu filho(a) tem alterações na glicose e gordura do sangue, além de verificar doença dos rins, fígado e tireoide (lipidograma, glicemia, ureia, TGO, TGP, TSH).

Riscos e Desconfortos

O ecocardiograma transtorácico, o ultrassom de carótidas e da artéria braquial são exames que não trazem riscos à (sua) saúde/do seu filho (a).

O ultrassom das artérias carótidas e subclávia direita não necessita de nenhum preparo. O ultrassom da artéria braquial e femoral para avaliação da função endotelial poderá causar desconforto pequeno, pois, o paciente poderá sentir formigamento no braço no qual será insuflado o manguito (como o utilizado para medir a pressão arterial). Poderá, ainda, apresentar dor de cabeça, tontura ou queda de pressão quando sob efeito da medicação que será usada apenas no momento do estudo, um vasodilatador do grupo nitrato ("Isordil via sublingual"), será necessário jejum de no mínimo 4 horas, não tomar café nem fumar 24 horas antes do exame. Para coleta do sangue, deve estar em jejum de pelo menos doze horas, pode sentir o desconforto da picada da agulha e os riscos inerentes a uma coleta de sangue normal, sendo mais comum o sangramento local.

Benefícios Potenciais

Com a participação no estudo o senhor(a)/seu filho(a) poderá se beneficiar da identificação precoce de possíveis anomalias dos vasos sanguíneos e com isso do tratamento destas antes que as complicações aconteçam com o passar do tempo.

Alternativas à Participação

Caso o senhor(a)/seu filho(a) não queiram participar do estudo, receberá o tratamento proposto pelo seu médico de forma independente e sem nenhum tipo de prejuízo.

Novos Achados

O senhor(a) será mantido informado sobre as novas informações que possam influenciar sua vontade/de seu filho(a) de continuar participando do estudo.

Participação Voluntária e Consentimento

Sua participação e a de seu filho (a) neste estudo é voluntária e não será remunerada. O senhor (a) ou seu filho (a) podem se recusar a participar ou desistir a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que o senhor(a) ele (a) estará recebendo e não acarretará em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado ao senhor (a) e pode ser devido a alguma alteração médica, que pode colocá-lo em risco de outras complicações se o senhor (a) ele (a) continuar na pesquisa, cancelamento do estudo pelos coordenadores, pelo senhor (a) não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer, o tratamento do seu filho (a) continuará sendo feito pelo seu médico da mesma forma.

Confidencialidade

Se o senhor(a) ou seu filho (a) aceitarem participar do estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa, mas serão mantidos confidenciais e os resultados obtidos serão entregues apenas aos responsáveis legais e arquivados no prontuário médico. Seu médico será informado de sua participação neste estudo. Cada participante receberá um número que o identificará no decorrer do estudo, bem como serão utilizadas as iniciais do nome. Ao término do estudo, as conclusões obtidas serão publicadas em revista médica especializada. Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido o senhor estará dando permissão para que isso seja feito.

Tratamento Médico/ Indenização

Os exames específicos deste estudo serão fornecidos ao senhor de graça. Em caso de dúvida a respeito da pesquisa, entre em contato com Dr. Carlos Alberto de Jesus no telefone 011- 50856060.

Ao assinar este termo o senhor (a) não abre mão de nenhum direito legal.

Solicitação de Informações Adicionais

O investigador clínico (Dr. Carlos Alberto de Jesus, telefone 011- 50856060) irá responder todas as dúvidas que o senhor (a) possa ter sobre a participação do seu filho (a) neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos e de seu filho (a) como participante deste estudo, o senhor (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no telefone 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para o senhor (a).

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os exames a que meu filho (a) será submetido e os possíveis riscos e desconfortos e potenciais benefícios

que possa apresentar. As alternativas à nossa participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para que eu/meu filho (a) possa participar deste estudo clínico.

_____	_____	_____ : _____ h
Assinatura do Paciente ou Responsável	Data	Hora

_____	_____	_____ : _____ h
Testemunha (se necessário)	Data	Hora

_____	_____	_____ : _____ h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

1. Perloff JK. The variant associations of aortic isthmus coarctation. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):1038-41.
2. Jarcho S. Coarctation of the aorta (Meckel, 1750; Paris, 1791). *Am J Cardiol* 1961;7:844-52.
3. Elzenga NJ, Gittenberger-de Groot AC. Localised coarctation of the aorta. An age dependent spectrum. *Br Heart J*. 1983;49(4):317-23.
4. Tanous D, Benson LN, Horlick EM. Coarctation of the aorta: evaluation and management. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(6):509-15.
5. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890-900.
6. Bower C, Ramsay JM. Congenital heart disease: a 10 year cohort. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(5):414-8.
7. Samanek M, Voriskova M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective bohemian survival study. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(6):411-7.
8. Campbell M, Polani PE. The aetiology of coarctation of the aorta. *Lancet*. 1961;1(7175):463-8.
9. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980;65(2 Pt 2):375-461.
10. Lee KD, Okazaki T, Kato Y, Lane GJ, Yamataka A. Esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula associated with coarctation of the aorta, CHARGE association, and DiGeorge syndrome: a case report and literature review. *Pediatr Surg Internat*. 2008;24(10):1153-6.
11. Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. Coarctation of the aorta in Turner syndrome: a pathologic study of fetuses with nuchal cystic hygromas, hydrops fetalis, and female genitalia. *Pediatrics*. 1988;81(3):445-51.
12. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J*. 2011;18(5):487-95.

13. Edwards JE, Clagett OT, Drake RL, Christensen NA. The collateral circulation in coarctation of the aorta. *Mayo Clinic Proc.* 1948;23(15):333-9.
14. Isner JM, Donaldson RF, Fulton D, Bhan I, Payne DD, Cleveland RJ. Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta: a potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. *Circulation.* 1987;75(4):689-95.
15. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet.* 1972;1(7758):1026-7.
16. Lindsay J, Jr. Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol.* 1988;61(1):182-4.
17. Reifenstein GH, Levine SA, Gross RE. Coarctation of the aorta; a review of 104 autopsied cases of the adult type, 2 years of age or older. *Am Heart J.* 1947;33(2):146-68.
18. Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation.* 1970;41(6):1067-75.
19. Ho SY, Anderson RH. Coarctation, tubular hypoplasia, and the ductus arteriosus. Histological study of 35 specimens. *Br Heart J.* 1979;41:268-74.
20. Rudolph AM, Heymann MA, Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol.* 1972;30(5):514-25.
21. Edwards JE. The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation.* 1961;23:485-8.
22. Shone JD, Sellers RD, Anderson RC, Adams P, Jr., Lillehei CW, Edwards JE. The developmental complex of "parachute mitral valve," supraaortic ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. *Am J Cardiol.* 1963;11:714-25.
23. Connolly HM, Huston J 3rd, Brown RD, Jr., Warnes CA, Ammash NM, Tajik AJ. Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clinic Proc.* 2003;78(12):1491-9.

24. Morriss MJH, McNamara DG. Coarctation of the aorta and Interrupted Aortic Arch. In: Garson A Jr, Bricker JT, McNamara DG, editors. Philadelphia, Pennsylvania: *The science and practice of pediatric cardiology*. Lea & Febiger; 1990. p. 1353-81.
25. Kaemmerer H. Aortic coarctation and interrupted aortic arch. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, editors. *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2003:253-64.
26. Carvalho JS, Redington AN, Shinebourne EA, Rigby ML, Gibson D. Continuous wave Doppler echocardiography and coarctation of the aorta: gradients and flow patterns in the assessment of severity. *Br Heart J*. 1990;64(2):133-7.
27. Silvilairat S, Cetta F, Biliciler-Denktaş G, Ammash NM, Cabalka AK, Hagler DJ, et al. Abdominal aortic pulsed wave Doppler patterns reliably reflect clinical severity in patients with coarctation of the aorta. *Cong Heart Dis*. 2008;3(6):422-30.
28. Kaemmerer H, Stern H, Fratz S, Prokop M, Schwaiger M, Hess J. Imaging in adults with congenital cardiac disease (ACCD). *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48(6):328-35.
29. Darabian S, Zeb I, Rezaeian P, Razipour A, Budoff M. Use of noninvasive imaging in the evaluation of coarctation of aorta. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(1):75-8.
30. Rao PS. Coarctation of the aorta. *Curr Cardiol Reports*. 2005;7(6):425-34.
31. Jarcho S. Coarctation of the aorta (Reynaud, 1828). *Am J Cardiol*. 1962;9:591-7.
32. Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta. *Br Heart J*. 1970;32(5):633-40.
33. Leoni F, Huhta JC, Douglas J, MacKay R, de Leval MR, Macartney FJ, et al. Effect of prostaglandin on early surgical mortality in obstructive lesions of the systemic circulation. *Br Heart J*. 1984;52(6):654-9.
34. Gross RE. Surgical correction for coarctation of the aorta. *Surgery*. 1945;18:673-8.

35. Crafoord C. The surgical treatment of coarctation of the aorta. *Surgery*. 1947;21(1):146.
36. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-57.
37. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*. 2008;118(23):2395-451.
38. Sos T, Sniderman KW, Rettek-Sos B, Strupp A, Alonso DR. Percutaneous transluminal dilatation of coarctation of thoracic aorta post mortem. *Lancet*. 1979;2(8149):970-1.
39. Singer MI, Rowen M, Dorsey TJ. Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. *Am Heart J*. 1982;103(1):131-2.
40. Lababidi Z. Neonatal transluminal balloon coarctation angioplasty. *Am Heart J*. 1983;106(4 Pt 1):752-3.
41. Lababidi Z, Wu JR, Walls JT. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: results in 23 patients. *Am J Cardiol*. 1984;53(1):194-7.
42. Fontes VF, Sousa JE, Buchler JR, Pimentel Filho WA, Assis SF, Esteves CA, et al. [Aortoplasty with balloon catheterization in the treatment of aortic coarctation]. *Arq Bras Cardiol*. 1987;49(3):159-63.
43. Pedra CA, Fontes VF, Esteves CA, Pilla CB, Braga SL, Pedra SR, et al. Stenting vs. balloon angioplasty for discrete unoperated coarctation of the aorta in adolescents and adults. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(4):495-506.
44. Pedra CA, Fontes VF, Esteves CA, Arrieta SR, Braga SL, Justino H, et al. Use of covered stents in the management of coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(4):431-9.

45. Fletcher SE, Nihill MR, Grifka RG, O'Laughlin MP, Mullins CE. Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta: midterm follow-up and prognostic factors. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):730-4.
46. Rao PS, Galal O, Smith PA, Wilson AD. Five- to nine-year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):462-70.
47. Bulbul ZR, Bruckheimer E, Love JC, Fahey JT, Hellenbrand WE. Implantation of balloon-expandable *stents* for coarctation of the aorta: implantation data and short-term results. *Catheter Cardiovasc Diagn*. 1996;39(1):36-42.
48. Rosenthal E, Qureshi SA, Tynan M. *Stent* implantation for aortic recoarctation. *Am Heart J*. 1995;129(6):1220-1.
49. Suarez de Lezo J, Pan M, Romero M, Medina A, Segura J, Lafuente M, et al. Immediate and follow-up findings after *stent* treatment for severe coarctation of aorta. *Am J Cardiol*. 1999;83(3):400-6.
50. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(22):2607-52.
51. Qureshi SA, Zubrzycka M, Brzezinska-Rajszys G, Kosciesza A, Ksiazek J. Use of covered Cheatham-Platinum *stents* in aortic coarctation and recoarctation. *Cardiol Young*. 2004;14(1):50-4.
52. Cowley CG, Orsmond GS, Feola P, McQuillan L, Shaddy RE. Long-term, randomized comparison of balloon angioplasty and surgery for native coarctation of the aorta in childhood. *Circulation*. 2005;111(25):3453-6.
53. Fawzy ME, Awad M, Hassan W, Al Kadhi Y, Shoukri M, Fadley F. Long-term outcome (up to 15 years) of balloon angioplasty of discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1062-7.
54. Chessa M, Carrozza M, Butera G, Piazza L, Negura DG, Bussadori C, et al. Results and mid-long-term follow-up of *stent* implantation for native and recurrent coarctation of the aorta. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2728-32.

55. Stewart AB, Ahmed R, Travill CM, Newman CG. Coarctation of the aorta life and health 20-44 years after surgical repair. *Br Heart J*. 1993;69(1):65-70.
56. O'Sullivan JJ, Derrick G, Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement. *Heart*. 2002;88(2):163-6.
57. Bouchart F, Dubar A, Tabley A, Litzler PY, Haas-Hubscher C, Redonnet M, et al. Coarctation of the aorta in adults: surgical results and long-term follow-up. *Annals Thor Surg*. 2000;70(5):1483-8; discussion 8-9.
58. de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Donald A, Zadinello M, Wallace S, et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2259-65.
59. de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Zadinello M, Donald A, Leeson P, et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):I165-70.
60. Gardiner HM, Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of aortic coarctation in childhood. *Circulation*. 1994;89(4):1745-50.
61. Simsolo R, Grunfeld B, Gimenez M, Lopez M, Berri G, Becu L, et al. Long-term systemic hypertension in children after successful repair of coarctation of the aorta. *Am Heart J*. 1988;115(6):1268-73.
62. Gidding SS, Rocchini AP, Moorehead C, Schork MA, Rosenthal A. Increased forearm vascular reactivity in patients with hypertension after repair of coarctation. *Circulation*. 1985;71(3):495-9.
63. de Divitiis M, Rubba P, Calabro R. Arterial hypertension and cardiovascular prognosis after successful repair of aortic coarctation: a clinical model for the study of vascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(5):382-94.
64. Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1989;80(4):840-5.

65. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
66. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
67. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
68. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149-60.
69. Stout M. Flow-mediated dilatation: a review of techniques and applications. *Echocardiography*. 2009;26(7):832-41.
70. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol*. 1990;258(4 Pt 2):H1004-11.
71. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989;79(1):93-100.
72. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995;74(3):247-53.
73. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2149-55.
74. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1468-74.

75. Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN, Barros MR, de Matos Barretto RB, Pontes SC, Jr., et al. One-month therapy with simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(1):8-13.
76. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009;54(5):919-50.
77. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation.* 2004;109(14):1750-5.
78. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation.* 2004;109(16):1981-6.
79. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest.* 1994;93(1):50-5.
80. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *Aids.* 2004;18(7):1037-41.
81. Kari JA, Donald AE, Vallance DT, Bruckdorfer KR, Leone A, Mullen MJ, et al. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Intl.* 1997;52(2):468-72.
82. Saleh MH, Bertolami MC, Assef JE, Taha MI, de Freitas W Jr., Petisco AC, et al. Improvement of atherosclerotic markers in non-diabetic patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(11):1701-7.
83. Araujo DB, Bertolami MC, Ferreira WP, Abdalla DS, Faludi AA, Nakamura Y, et al. Pleiotropic effects with equivalent low-density lipoprotein cholesterol reduction: comparative study between simvastatin and simvastatin/ezetimibe coadministration. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(1):1-5.

84. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S, Vriz O, et al. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1):36-43.
85. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
86. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2000;18(11):1527-35.
87. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):743-53.
88. Jiang B, Liu B, McNeill KL, Chowienczyk PJ. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(3):509-12.
89. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1511-22.
90. Zambanini A, Cunningham SL, Parker KH, Khir AW, Mc GTSA, Hughes AD. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(1):H270-6.
91. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462-536.
92. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.

93. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol.* 2002;89(5):541-7.
94. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.
95. Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, Zanoni CC, Gosalan CJ, Ribas E, et al. Intima-media thickness in the origin of right subclavian artery as an early marker of cardiovascular risk. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):609-14.
96. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000;101(9):948-54.
97. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101(16):1899-906.
98. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;106(6):653-8.
99. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002;105(13):1567-72.
100. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2004;109(9):1089-94.
101. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, Yamagata T, Matsuura H, Chayama K. Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001;88(10):1147-51.

102. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.
103. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Witteman JC, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation*. 2002;105(24):2872-7.
104. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-94.
105. Presbitero P, Demarie D, Villani M, Perinetti EA, Riva G, Orzan F, et al. Long term results (15-30 years) of surgical repair of aortic coarctation. *Brit Heart J*. 1987;57(5):462-7.
106. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2008;93(12):4576-99.
107. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18 Suppl 1:1-78.
108. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3 Pt 2):525-84.
109. Sociedade Brasileira de C, Sociedade Brasileira de H, Sociedade Brasileira de N. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
110. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in C, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
111. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.

112. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259-63.
113. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-90.
114. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
115. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Schreiber C, Hess J. Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2007;134(3):738-45.
116. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
117. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450-8.
118. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1251-60.
119. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1995;76(10):699-701.
120. DuBois D, DuBois EF. Clinical calorimetry: X. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:863-71.

121. Tan JL, Babu-Narayan SV, Henein MY, Mullen M, Li W. Doppler echocardiographic profile and indexes in the evaluation of aortic coarctation in patients before and after *stenting*. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1045-53.
122. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129(1):111-8.
123. Simova I, Katova T, Kostova V, Hristova K, Dimitrov N. Reproducibility of arterial stiffness indices in different vascular territories and between different observers. *Echocardiography*. 2011;28(4):448-56.
124. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
125. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.
126. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1235-41.
127. Guenthard J, Wyler F. Exercise-induced hypertension in the arms due to impaired arterial reactivity after successful coarctation resection. *Am J Cardiol*. 1995;75(12):814-7.
128. Vogt M, Kuhn A, Baumgartner D, Baumgartner C, Busch R, Kostolny M, et al. Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? *Circulation*. 2005;111(24):3269-73.
129. Ou P, Celermajer DS, Mousseaux E, Giron A, Aggoun Y, Szezepanski I, et al. Vascular remodeling after "successful" repair of coarctation: impact of aortic arch geometry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):883-90.

130. Brili S, Tousoulis D, Antoniadou C, Aggeli C, Roubelakis A, Papathanasiu S, et al. Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta. *Atherosclerosis*. 2005;182(1):97-103.
131. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation*. 1996;93(4):672-82.
132. Cardaropoli S, Silvagno F, Morra E, Pescarmona GP, Todros T. Infectious and inflammatory stimuli decrease endothelial nitric oxide synthase activity in vitro. *J Hypertens*. 2003;21(11):2103-10.
133. Heger M, Willfort A, Neunteufl T, Rosenhek R, Gabriel H, Wollenek G, et al. Vascular dysfunction after coarctation repair is related to the age at surgery. *Int J Cardiol*. 2005;99(2):295-9.
134. Chen SS, Donald AE, Storry C, Halcox JP, Bonhoeffer P, Deanfield JE. Impact of aortic *stenting* on peripheral vascular function and daytime systolic blood pressure in adult coarctation. *Heart*. 2008;94(7):919-24.
135. Berry CL, Greenwald SE. Effects of hypertension on the static mechanical properties and chemical composition of the rat aorta. *Cardiovasc Res*. 1976;10(4):437-51.
136. Sehested J, Baandrup U, Mikkelsen E. Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. Implications for baroreceptor function. *Circulation*. 1982;65(6):1060-5.
137. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension*. 1995;26(1):2-9.
138. Schieken RM, Moskowitz WB, Bodurtha J, Mosteller M, Eaves L, Nance W. Aortic stiffness: a new Doppler echocardiographic measure predictive of systolic blood pressure in children. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(6):1297-300.
139. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1989;80(1):78-86.
140. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45(3):426-31.

141. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33(5):1111-7.
142. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Mullen MJ, Donald AE, Seymour CA, et al. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study. *Circulation*. 2000;101(13):1533-8.
143. Ong CM, Canter CE, Gutierrez FR, Sekarski DR, Goldring DR. Increased stiffness and persistent narrowing of the aorta after successful repair of coarctation of the aorta: relationship to left ventricular mass and blood pressure at rest and with exercise. *Am Heart J*. 1992;123(6):1594-600.
144. Vriend JW, Zwinderman AH, de Groot E, Kastelein JJ, Bouma BJ, Mulder BJ. Predictive value of mild, residual descending aortic narrowing for blood pressure and vascular damage in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J*. 2005;26(1):84-90.
145. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Caputo M, Wilson DG, Cockcroft JR, et al. Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta. *American heart journal*. 2011;162(2):398-404.
146. Moutafi AC, Alissafi T, Chamakou A, Chryssanthopoulos S, Thanopoulos V, Dellos C, et al. Neurohormonal activity and vascular properties late after aortic coarctation repair. *Int J Cardiol*. 2012;159(3):211-6.
147. Lam YY, Mullen MJ, Kaya MG, Gatzoulis MA, Li W, Henein MY. Left ventricular and ascending aortic function after *stenting* of native coarctation of aorta. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1343-7.
148. Babu-Narayan SV, Mohiaddin RH, Cannell TM, Muhll IV, Dimopoulos K, Mullen MJ. Cardiovascular changes after transcatheter endovascular *stenting* of adult aortic coarctation. *Int J Cardiol*. 2011;149(2):157-63.
149. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.

150. Ou P, Celermajer DS, Jolivet O, Buyens F, Herment A, Sidi D, et al. Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair. *Am Heart J*. 2008;155(1):187-93.
151. Brili S, Tousoulis D, Antoniadou C, Vasiliadou C, Karali M, Papageorgiou N, et al. Effects of ramipril on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young normotensive subjects with successfully repaired coarctation of aorta: a randomized cross-over study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):742-9.
152. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
153. Meyer AA, Joharchi MS, Kundt G, Schuff-Werner P, Steinhoff G, Kienast W. Predicting the risk of early atherosclerotic disease development in children after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J*. 2005;26(6):617-22.
154. Vriend JW, de Groot E, de Waal TT, Zijta FM, Kastelein JJ, Mulder BJ. Increased carotid and femoral intima-media thickness in patients after repair of aortic coarctation: influence of early repair. *Am Heart J*. 2006;151(1):242-7.
155. Luijendijk P, Lu H, Heyneman FB, Huijgen R, de Groot EE, Vriend JW, et al. Increased carotid intima-media thickness predicts cardiovascular events in aortic coarctation. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):776-81.
156. Trojnarska O, Szczepaniak-Chichel L, Mizia-Stec K, Gabriel M, Bartczak A, Grajek S, et al. Vascular remodeling in adults after coarctation repair: impact of descending aorta stenosis and age at surgery. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(5):447-55.
157. Canniffe C, Ou P, Walsh K, Bonnet D, Celermajer D. Hypertension after repair of aortic coarctation--a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2456-61.
158. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*. 2005;46(1):221-6.

159. Senzaki H, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Taketazu M, Kobayashi T, et al. Ventricular-vascular stiffening in patients with repaired coarctation of aorta: integrated pathophysiology of hypertension. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S191-8.
160. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
161. Beekman RH, Katz BP, Moorehead-Steffens C, Rocchini AP. Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair. *Am J Cardiol*. 1983;52(1):112-7.
162. Ou P, Bonnet D, Auriacombe L, Pedroni E, Balleux F, Sidi D, et al. Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1853-9.
163. Ou P, Mousseaux E, Celermajer DS, Pedroni E, Vouhe P, Sidi D, et al. Aortic arch shape deformation after coarctation surgery: effect on blood pressure response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(5):1105-11.
164. Ross RD, Clapp SK, Gunther S, Paridon SM, Humes RA, Farooki ZQ, et al. Augmented norepinephrine and renin output in response to maximal exercise in hypertensive coarctectomy patients. *Am Heart J*. 1992;123(5):1293-9.
165. Guenthard J, Zumsteg U, Wyler F. Arm-leg pressure gradients on late follow-up after coarctation repair. Possible causes and implications. *Eur Heart J*. 1996;17(10):1572-5.
166. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New Engl J Med*. 1990;322(22):1561-6.
167. Benjamin EJ, Levy D. Why is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality? *Am J Med Sci*. 1999;317(3):168-75.
168. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001;141(3):334-41.