



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia

TATIANA ABELIN SALDANHA MARINHO

HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
DESCOMPENSADA: impacto na mortalidade após a alta hospitalar

RIO DE JANEIRO

2016

Tatiana Abelin Saldanha Marinho

**HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
DESCOMPENSADA: impacto na mortalidade após a alta hospitalar**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Cardiologia.

Orientadores:

Dra. Andréa Silvestre de Sousa

Dr. Pedro Pimenta de Mello Spinetti

Rio de Janeiro

2016

Marinho, Tatiana Abelin Saldanha.

Hipertensão pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: impacto na mortalidade após a alta hospitalar / Tatiana Abelin Saldanha Marinho. – Rio de Janeiro, 2016.

121 fl.

Orientadora: Andrea Silvestre de Sousa.

Coorientador: Pedro Pimenta de Mello Spineti

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina / Programa de Pós-graduação em Cardiologia, 2016.

1. Cardiologia. 2. Cardiopatia. 3. Insuficiência cardíaca. 4. Hipertensão arterial pulmonar. 5. Prognóstico. I. Sousa, Andrea Silvestre de, orient. II. Spineti, Pedro Pimenta de Mello, coorient. III. Título.

Tatiana Abelin Saldanha Marinho

HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
DESCOMPENSADA: impacto na mortalidade após a alta hospitalar

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Cardiologia.

Aprovada em

Ronaldo de Souza Leão Lima, PhD, UFRJ

Marcelo Iorio Garcia, PhD, UFRJ

Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior, PhD, CSSJ

Aos meus queridos pais, Lucy e Claudio pela excelente criação e
apoio incondicional sempre;
À minha irmã Paloma companheira de todas as horas, incentivadora dos
projetos e apoiadora em todos os momentos.
Ao cirurgião Dr Diógenes Larcio Rocha que proporcionou a dicção e o
sorriso que tenho hoje.

AGRADECIMENTOS

Especial agradecimento ao orientador **Pedro Spineti**, fundamental para o nascimento e elaboração do novo projeto, sempre empenhado e cuidadoso nas orientações, com paciência eterna e dedicação máxima sempre.

À Professora e Orientadora **Dra. Andrea de Sousa** Silvestre pelo apoio, paciência, dedicação e confiança no projeto, apesar do tempo curto e das adversidades.

Agradeço o incentivo à pesquisa, desde os tempos de residente, do mestre **Sergio Salles Xavier**, exemplo de profissional dedicado, estudioso, que deve ser seguido por todos.

Aos **amigos da Unidade Pós-Operatória do Hospital Barra D'or** pelo apoio, sempre que necessário, permitindo as mil trocas exercidas ao longo dos dois anos de mestrado para poder frequentar as aulas e orientações, apoio inexorável nos momentos difíceis e compreensão pelo cansaço eterno de um mestrando.

Ao amigo **Arthur Damasceno** companheiro de turma de faculdade e colega de plantão do INCA, permitindo a dedicação ao projeto ao longo dos dois anos de mestrado. À amiga **Luciana Abdalla** peça fundamental que permitiu o encerramento do mestrado através do poder psicológico do exercício.

Aos amigos de residência de cardiologia **Fernanda Sardinha** e **Bruno Wajsbrot** pelo incentivo à realização do mestrado e apoio nos momentos difíceis.

Aos amigos de infância **Fernanda Cancio**, **João Ricardo** e **Renata Padilha** que desde sempre apoiaram todos os projetos ligados à minha profissão.

À minha grande amiga, incentivadora e sempre bem-humorada **Ana Luiza Ferreira Sales** por ouvir minhas angústias e sempre oferecer palavras de carinho e de conforto. À minha amiga “das antigas” e colega de profissão **Denise Broedel** pelo apoio e múltiplas orações para suportar as adversidades da medicina.

Às amigas CAPianas **Debora Duque Estrada**, **Vanessa Lima**, **Cristina S. De Sá** e **Leticia Spencer** por compreenderem minhas ausências, apoiarem em todos os momentos críticos não só do mestrado, mas também da vida;

Aos meus tios **Angela Abelin** e **Eduardo Teixeira** pela força e carinho de sempre nos projetos da medicina.

Ao braço direito (e esquerdo) **Aline Abreu** do Setor de Cardiologia: presente em todos os passos do mestrado, facilitando a realização de todas as suas etapas.

Aos amigos da Casa de Saúde São José: **Vitor Borba**, **Milena Spelta**, **Paula Gorgulho**, **Sicilia Pacheco**, **Aline Deslandes**, **Bruno Soares**, **Liliane El-Jamak** e **Alyne Gondar** pelo incentivo no projeto do Mestrado.

RESUMO

MARINHO, Tatiana Abelin Saldanha. **Hipertensão pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada**: impacto na mortalidade após a alta hospitalar. Rio de Janeiro 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina: área de concentração cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2016.

Fundamentos: A insuficiência cardíaca(IC) é um grave problema de saúde pública, responsável por um número crescente de hospitalizações e elevado impacto na economia mundial. A pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) está associada à pior evolução hospitalar em pacientes admitidos por insuficiência cardíaca descompensada (ICD). Seu papel na predição de eventos após a alta hospitalar é incerto. **Objetivos:** Avaliar o impacto da PSAP nos desfechos: readmissão por IC, morte, morte por doenças do aparelho circulatório e morte ou readmissão em 24 meses após uma internação por ICD.**Métodos:** Estudo de coorte, retrospectivo avaliando as internações por ICD em um hospital universitário no período de 01/01/2006 a 31/12/2011. Foram excluídas as internações de IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, e aquelas em que o ecocardiograma (enão foi realizado, ou em que a medida da PSAP não estava disponível no laudo do exame. APSAP foi avaliada como variável contínua e dicotômica, utilizando-se o valor de 45 mmHg como ponto de corte. Análise de Cox foi empregada para avaliar os preditores independentes de óbito após a alta. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para avaliar a associação de PSAP > 45 mmHg com os desfechos analisados e foram comparadas através do teste de log-rank. **Resultados:**Foram avaliadas 150 internações, das quais 51,5% eram de homens, com média de idade de 61+/-14 anos e 41,6% etiologia isquêmica. A prevalência de PSAP > 45 mmHg foi de 54%. A mortalidade após a alta hospitalar foi de 51,4% em 24 meses. PSAP, tempo de hospitalização, ausência de prescrição de beta-bloqueador e uso de AAS na alta foram preditores independentes de morte após a alta. PSAP também foi preditora de reinternação e do desfecho composto morte ou reinternação, mas não do desfecho morte por doenças do aparelho circulatório. PSAP > 45 mmHg não esteve associada a nenhum dos desfechos avaliados. **Conclusões:** PSAP, como variável contínua, foi um preditor independente de mortalidade global pós-alta na análise multivariada e esteve associada à reinternação por IC e ao desfecho composto morte ou reinternação por IC na análise univariada. Não houve associação com morte por causas cardiovasculares.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Hipertensão Pulmonar, Ecocardiografia, Mortalidade, Readmissão hospitalar.

ABSTRACT

ABELIN, Tatiana Saldanha Marinho. Pulmonary hypertension in patients with decompensated heart failure: impact on mortality after hospital discharge. Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Background: Heart failure (HF) is a major public health problem, accounting for an increasing number of hospitalizations and a high impact on the world economy. Systolic pulmonary arterial pressure (SPAP) is associated with worse hospital outcomes in patients admitted for decompensated heart failure (DHF). It's role in predicting events after hospital discharge is uncertain. Objectives: To assess the impact of the PSAP in the outcomes: readmission for HF, death, death from cardiovascular diseases and death or readmission at 24 months after a hospitalization due to DHF. Methods: Retrospective cohort study. Admissions for DHF to a university hospital between 01/01/2006 and 31/12/2011 were included in the study. Patients with preserved HF, admissions in which patients did not undergo echocardiography during hospitalization and those in which the measure of the SPAP was not available in the examination report were excluded from the analysis. SPAP was evaluated as continuous and dichotomous variable, using the value of 45 mmHg as the cutoff point. Cox analysis was used to assess the independent predictors of death after discharge. Kaplan-Meier curves were used to evaluate the association between SPAP > 45 mmHg and the analyzed outcomes and were compared using the log-rank test. Results: 150 admissions were enrolled in the study. 51.5% were men, with a mean age of 61+/-14 years and 41.6% had ischemic etiology. The prevalence SPAP > 45 mmHg was 54%. The mortality after hospital discharge was 51.4% in 24 months. SPAP, lack of beta-blockers and aspirin prescription at discharge and length of hospitalization were independent predictors of death after discharge. SPAP was also a predictor of readmission and the composite endpoint death or rehospitalization, but not the outcome of death from cardiovascular diseases. SPAP > 45 mmHg was not associated with any of the outcomes assessed. Conclusions: SPAP, as a continuous variable, was an independent predictor of post-discharge overall mortality in multivariate analysis and was associated with readmissions for HF and the composite endpoint death or readmission for HF in the univariate analysis. There was no association between SPAP and death from cardiovascular causes.

Keywords: Heart failure, Pulmonary hypertension, Echocardiography, Mortality, Patient readmission.

Lista de gráficos

| | |
|--|----|
| Gráfico1. Frequência das comorbidades da população estudada | 68 |
| Gráfico 2. Medicamentos que os pacientes vinham em uso na admissão | 70 |
| Gráfico 3. Medicamentos utilizados para compensação | 70 |
| Gráfico 4. Representação das medicações prescritas na alta | 71 |
| Gráfico 5. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier | 75 |

Lista de quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Classificação da hipertensão arterial pulmonar | 32 |
| Quadro 2. Classificação da HAP pelo modelo fisiopatológico | 33 |
| Quadro 3. Probabilidade ao ECO de HP nos pacientes suspeitos | 42 |
| Quadro 4. Resumo dos principais trabalhos sobre HP e IC | 43 |
| Quadro 5. Definição de IC da Sociedade Européia de Cardiologia | 57 |
| Quadro 6. CIDs Incluídos na Pesquisa de Internações por IC | 59 |

Lista de figuras

Figura 1. Subestudos do projeto “Insuficiência cardíaca descompensada (ICD): 56 análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade e abordagem diagnóstica e terapêutica”

Figura 2. Fluxograma representativo das internações avaliadas 67

Lista de tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Variáveis contínuas clínicas e laboratoriais da admissão | 69 |
| Tabela 2. Variáveis ecocardiográficas | 72 |
| Tabela 3. Desfechos ao longo de 6, 12 e 24 meses | 73 |
| Tabela 4. Regressão de Cox para associação entre PSAP e os desfechos pós-alta em 24 meses | 72 |
| Tabela 5. Análise univariada de preditores de mortalidade para todas as causas após a alta hospitalar | 74 |
| Tabela 6. Regressão multivariada de Cox para mortalidade geral | 75 |
| Tabela 7. Curva ROC para mortalidade após a alta hospitalar | 75 |
| Tabela 8. Taxas de mortalidade pós-alta em 6,12 e 24 meses | 77 |
| Tabela 9. Comparação entre os grupos com PSAP> e < 45mmHg através do teste De Log Rank para desfechos secundários em 24 meses de seguimento | 77 |
| Tabela 10. Características clínicas e demográficas dos pacientes com e sem ECO | 78 |
| Tabela 11. Variáveis contínuas clínicas e laboratoriais admissionais dos pacientes Com e sem ECO | 78 |
| Tabela 12. Medicações utilizadas na admissão no grupo de pacientes com ECO e Sem ECO | 79 |

Tabela 13. Características clínicas e comorbidades dos pacientes com e sem PSAP 80

Tabela 14. Variáveis contínuas clínicas e laboratoriais admissionais dos pacientes com e sem PSAP 81

Tabela 15. Comparação entre as medicações em uso na admissão dos pacientes com e sem PSAP 81

Tabela 16. Medicações prescritas na alta hospitalar dos pacientes com e sem PSAP 82

Tabela 17. Variáveis ecocardiográficas da amostra dos pacientes com ECO e sem PSAP 83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS- Ácido acetilsalicílico

AD- átrio direito

AE- átrio esquerdo

AVC- Acidente Vascular Cerebral

BNP- peptídeo natriurético cerebral

BRA- Bloqueador do receptor de angiotensina

Beta-bloq- Beta-bloqueador

CID- Código Internacional de Doenças

DAC- doença arterial coronariana

DC- Débito cardíaco

Disf diastólica- Disfunção diastólica

DM- diabetes mellitus

GTP-gradiente transpulmonar

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

DAC- Doença Arterial Coronariana

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica

DVP- Doença vascular periférica

E/E'- Relação entre onda E e média das velocidades dos anéis lateral e septal através do Doppler tecidual ao ecocardiograma

ECO- Ecocardiograma

ESC- Sociedade Europeia de Cardiologia

EUA- Estados Unidos da América

EV- Endovenosa

FA- Fibrilação atrial

FC- frequência cardíaca

FE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FEN- Fração de ejeção normal

FEP- Fração de ejeção preservada

FER- Fração de ejeção reduzida

GTP- Gradiente transpulmonar

HAP- Hipertensão arterial pulmonar
HP- Hipertensão pulmonar
HUCFF- Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Hb- Hemoglobina
HP- Hipertensão pulmonar
IAM- Infarto agudo do miocárdio
IECA- Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IC- insuficiência cardíaca
ICD- insuficiência cardíaca descompensada
ICFEP- insuficiência cardíaca com FE preservada
ICFER- insuficiência cardíaca com FE reduzida
IECA- Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IM- Insuficiência Mitral
IMC- Índice de massa corpórea
IRC- Insuficiência Renal Crônica
IT- Insuficiência tricúspide
NTG- Nitroglicerina
PAS- Pressão arterial sistólica
PAD- Pressão arterial diastólica
pAD- pressão atrial direita
pAE- pressão atrial esquerda
PAs- Pressão arterial sistólica
PAd- Pressão arterial diastólica
PDAP- soma entre velocidade regurgitante pulmonar no final da diástole e a pAD
PMAP- Pressão média da artéria pulmonar
PP- Parede posterior
PRONTHU- Prontuário eletrônico do HUCFF
PSAP- Pressão sistólica da artéria pulmonar
PCAP- Pressão capilar da artéria pulmonar
RM- Regurgitação mitral
RT- Regurgitação tricuspídea
RVP- Resistência vascular pulmonar

SIV- Septo interventricular

SIM- Sistema de Informação de Mortalidade

SUS- Sistema Único de Saúde

VCI- Veia Cava Inferior

VE- ventrículo esquerdo

VE_d- Diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole

VE_s- Diâmetro do ventrículo esquerdo na sístole

VD- Ventrículo direito

VS- Volume Sistólico

SIM- Sistema de Informação de Mortalidade

TFG-Taxa de filtração glomerular

UW- Unidades de Wood

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 20 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 23 |
| 2.1 EPIDEMIOLOGIA DA IC | 23 |
| 2.1.1 Dados Epidemiológicos Internacionais | 23 |
| 2.1.2 Dados Epidemiológicos Nacionais | 24 |
| 2.1.2.1 BREATHE | 25 |
| 2.1.3. Estudos prognósticos | 25 |
| 2.1.4 A importância do ecocardiograma na IC e em seu prognóstico | 28 |
| 2.2 HIPERTENSÃO PULMONAR (HP) | 30 |
| 2.2.1 Definições | 30 |
| 2.2.2 Classificação da HP | 31 |
| 2.2.3 Subtipos de HP tipo 2 | 33 |
| 2.2.3.1HP passiva | 33 |
| 2.2.3.2.HP reativa ou mista | 34 |
| 2.3 HP e IC | 35 |
| 2.4 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA PELO ECO | 37 |
| 2.4.1 O ECO como método para estimar a PSAP | 38 |
| 2.4.1.2 A medida da PSAP | 39 |
| 2.5 HIPERTENSÃO PULMONAR E PSAP | 43 |
| 2.6 SUMÁRIO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS | 43 |
| 2.6.1 Bursi, 2012 | 43 |
| 2.6.2 Szwejkowski, 2012 | 45 |
| 2.6.3 Miller; Mahoney; Henrique-Sarano 2014 | 46 |
| 2.6.4 Choudary; Jankowich; Wu – 2014 | 48 |
| 2.6.5 Kalogeropoulos et al. - 2014 | 49 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 52 |
| 4. HIPÓTESE | 53 |

| | |
|---|----|
| 5. OBJETIVOS | 54 |
| 5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO | 54 |
| 5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS | 54 |
| | |
| 6 METODOLOGIA | 55 |
| 6.1 ORIGEM DO ATUAL ESTUDO | 55 |
| 6.2 MODELO DE ESTUDO | 57 |
| 6.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES | 57 |
| 6.3.1 População do Estudo | 57 |
| 6.3.2 Fontes de dados | 59 |
| 6.4 DESCRIÇÃO DO ESTUDO | 59 |
| 6.5 AFERIÇÃO DA PSAP | 63 |
| 6.6 DESFECHOS DO ESTUDO | 63 |
| 6.6.1 Desfecho primário | 63 |
| 6.6.2 Desfechos secundários | 63 |
| 6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 64 |
| 6.8 ASPECTOS ÉTICOS | 65 |
| 7 RESULTADOS | 66 |
| 7.1 FLUXOGRAMA DAS INTERNAÇÕES AVALIADAS | 66 |
| 7.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO | 68 |
| 7.3 ASSOCIAÇÃO DA PSAP CONTÍNUA COM OS DESFECHOS | 73 |
| 7.4 ANÁLISE MULTIVARIADA DA MORTALIDADE GLOBAL PÓS-ALTA | 73 |
| 7.5 Curva ROC da PSAP- DEFINIÇÃO DE UM PONTO DE CORTE | 75 |
| 7.6 CURVAS DE SOBREVIDA DE KAPLAN-MEIER | 76 |
| 7.6.1 Mortalidade pós-alta hospitalar | 76 |
| 7.6.2 Desfechos Secundários | 77 |
| 7.7 ANÁLISE DOS DADOS EXCLUÍDOS | 77 |
| 7.7.1 Exclusão de internações sem Eco | 77 |
| 7.7.2 Exclusão das internações com ecocardiograma e sem aferição da PSAP | 79 |

| | |
|--|----|
| 8 DISCUSSÃO | 84 |
| 8.1 A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO | 84 |
| 8.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO | 84 |
| 8.3 PREDITORES DE MORTALIDADE GLOBAL | 86 |
| 8.4 ASSOCIAÇÃO DA PSAP COM OS DESFECHOS PÓS-ALTA | 87 |
| 8.4.1 PSAP Contínua | 86 |
| 8.4.2 Ponto de corte da PSAP | 88 |
| 8.4.3 PSAP dicotomizada | 90 |
| 8.5 ANÁLISE DOS PACIENTES EXCLUÍDOS DA AMOSTRA | 91 |
| | |
| 9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO | 94 |
| | |
| 10 CONCLUSÕES | 96 |
| | |
| REFERÊNCIAS | |
| ANEXOS | |
| APÊNDICE | |

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa resultante de comprometimento estrutural e funcional do enchimento ou ejeção ventriculares. Apesar de a síndrome clínica surgir como consequência de anormalidades ou desordens envolvendo todos os aspectos da função e estrutura cardíacas, a maioria dos pacientes desenvolve um prejuízo da performance miocárdica, com achados que variam desde um tamanho ventricular e função normais até importante dilatação e disfunção ventricular. (BRAUNWALD, 2015). Além disso, é a via final comum da maioria das cardiopatias, sendo um importante desafio clínico na área da saúde. As principais alterações hemodinâmicas encontradas são resposta inadequada do débito cardíaco (DC) e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica (BOCCHI et al, 2009)

Devido aos avanços terapêuticos no tratamento de injúrias cardiovasculares agudas e ao aumento da expectativa de vida da população, a IC tornou-se um problema em progressão no Brasil e no mundo com aumento exponencial de sua prevalência associado à idade (BOCCHI et al, 2012).

A IC aguda é definida como o rápido desenvolvimento ou mudança de sinais e sintomas de IC que requerem rápida intervenção ou hospitalização, sendo responsável por cerca de um milhão de hospitalizações nos EUA e na Europa, e é a primeira causa de hospitalização nos idosos. No entanto, apesar dos avanços terapêuticos, a IC permanece como uma síndrome de alta morbidade e mortalidade e prognóstico reservado (FARMAKIS, 2015).

Já no Brasil, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS, 2015) revelaram que no período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2014

foram registradas 1.771.319 internações por IC no Sistema Único de Saúde (SUS) com um custo total estimado de R\$ 2.079.779.062,69 ou R\$ 1.174,14 por internação.

Constata-se, portanto, que a insuficiência cardíaca é um grave problema de saúde pública com elevada morbi-mortalidade e alto custo principalmente associado às descompensações, além de reinternações frequentes em um curto período de tempo pós-alta (SALES, 2011).

Na tentativa de se investigar e avaliar com maior precisão os aspectos que possam prever mortalidade por insuficiência cardíaca, foram realizados registros e estudos internacionais, tais como o ADHERE (FONAROW et al; 2005), EFFECT (LEE et al., 2003) e OPTIME – CHF (FELKER et al., 2004). Os mesmos propuseram e validaram modelos de predição do risco de mortalidade para pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada (ICD). No entanto, poucos estudos focaram na avaliação de prognóstico após uma internação por ICD.

Com relação às variáveis ecocardiográficas, um estudo brasileiro (GRIPP, 2012) identificou a importância da hipertensão pulmonar na predição de mortalidade intra-hospitalar. No entanto, neste estudo, não foi definido se tal dado também seria preditor de mortalidade pós-alta hospitalar.

Outros estudos (BURSI, SZWEJKOWSKI, CHOUDARY, MILLER) têm ressaltado a importância de medidas seriadas da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca, tanto intra-hospitalar como pós-alta.

Em resumo, constata-se que sabemos pouco a respeito de fatores prognósticos após a alta hospitalar entre pacientes internados por IC (SALES, 2011). Os poucos registros e estudos realizados nacional e internacionalmente apontam para a importância

de valorizar-se dados fornecidos ao ecocardiograma, importante ferramenta diagnóstica que tem se mostrado fundamental também na avaliação prognóstica.

Assim, o estudo atual busca analisar se a hipertensão pulmonar pode contribuir para desfechos após a alta hospitalar em uma coorte brasileira de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ICD).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA IC

2.1.1 Dados Epidemiológicos Internacionais

Dados internacionais revelam que a IC afeta cerca de 26 milhões de pessoas ao redor do mundo. Nos Estados Unidos da América (EUA), em 2012, havia uma prevalência de 5,7 milhões de americanos acometidos por IC representando 2,2% da população total com uma projeção de aumento nos casos de IC em 126% até 2030 (FARMAKIS et al., 2015).

Ao mesmo tempo, a IC leva a um enorme dispêndio financeiro que representa cerca de 2% dos gastos com saúde com uma expectativa de gastos três vezes maiores em 2030, atingindo cerca de 160 bilhões de dólares americanos nos EUA (FARMAKIS et al.). A IC aguda, como já apontado, é responsável por cerca de um milhão de hospitalizações nos EUA e na Europa, e é a primeira causa de hospitalização nos idosos. A taxa de mortalidade intra-hospitalar varia de 4 a 7%, a de pós-alta nos primeiros dois a três meses 7 a 11%, atingindo 36% em um ano. As taxas de readmissão hospitalar ocorrem em 25 a 30% dos casos em dois a três meses após a alta e em 66% durante o primeiro ano. Os índices de eventos pós-alta parecem ser igualmente elevados nos pacientes com função do ventrículo esquerdo (VE) normal e disfunção sistólica do VE (FARMAKIS et al.).

2.1.2 Dados Epidemiológicos Nacionais

Apesar de elevados custos com internações por IC no SUS e de altas taxas de mortalidade nos últimos anos, há poucos estudos nacionais sobre dados brasileiros de mortalidade e prognóstico da IC.

O estudo de Barreto A.C.P e colaboradores, por ser um dos poucos estudos nacionais a avaliar o prognóstico da IC após uma internação por ICD deve ser destacado. Em um período de 22 meses nos anos 2005 e 2006 foram analisadas 263 internações por ICD em um hospital terciário de São Paulo, referência em IC. Pelo perfil do hospital avaliado, a população internada era mais jovem (média 59 anos) que a maioria da integrante dos estudos internacionais e apresentava características de maior gravidade, com taxa de uso de inotrópicos durante a internação de 63%. Essa população foi observada por cerca de um ano. Houve 25.8% de mortalidade após a alta e 51% de reinternações (BARRETO et al., 2008). Segundo os mesmos autores, como preditores de óbitos após a alta foram apontados a presença de disfunção renal (definidos por um Clearance de creatinina inferior a 60 ml/kg/minuto) e a etiologia chagásica. Não foram contemplados outros dados como medidas ecocardiográficas nessa análise.

Destaca-se também o I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (BREATHE) que detectou, entre 1263 pacientes internados com IC descompensada em hospitais públicos e privados, uma mortalidade hospitalar total de 12,6% (ALBUQUERQUE et al., 2014). À despeito de novos avanços tecnológicos, tais dados são alarmantes.

2.1.2.1 | Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca- BREATHE

O I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca foi um registro multicêntrico e nacional de pacientes admitidos com ICD no período de fevereiro de 2011 a dezembro de 2012. O mesmo incluiu pacientes admitidos em instituições públicas e privadas de várias regiões do país e encontrou uma média de idade de 64 anos (+/- 16 anos) com predomínio do sexo feminino (60%). As etiologias isquêmica (30,1%) e hipertensiva (20,3%) foram predominantes e 58% da população possuía disfunção sistólica do VE. A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi de 70,8%, a de DM de 34%, a de insuficiência renal crônica (IRC) de 24,1%, a de DPOC de 12,7% e a de Fibrilação Atrial (FA) de 27,3%.

Má aderência ao tratamento foi o principal fator de descompensação da IC (29,9%). A única variável ecocardiográfica apresentada, até o momento, pelo registro foi a fração de ejeção (FE) do VE que foi de 38,8% (+/-) 26,5%. Para compensação do quadro de IC foi observado o uso de diuréticos de alça em 89,8% dos pacientes, de beta-bloqueadores em 57,1%, de vasodilatadores intravenosos em 6,6% e de inotrópicos em 13,6%.

Até o momento não foram divulgados dados pós-alta deste registro.

2.1.3 Estudos prognósticos

Dada a alta mortalidade intra e pós-hospitalar e o comprometimento na qualidade de vida dos pacientes acometidos por IC, torna-se necessária a avaliação de fatores que possam predizer o prognóstico tanto intra-hospitalar quanto pós-alta (SALES, 2011).

Grandes registros e estudos internacionais como ADHERE (FONAROW, 2005), EFFECT (LEE., 2003) e OPTIME – CHF (FELKER, 2004) propuseram e validaram modelos de predição do risco de mortalidade para pacientes internados por ICD. No entanto, poucos estudos focaram na avaliação de prognóstico após uma internação por ICD conforme dados a seguir.

Em 2003 foi desenvolvido, a partir do estudo “EFFECT” (Lee, 2003), um escore de risco. O mesmo identificou variáveis como idade avançada, hipotensão arterial sistêmica, taquipnéia, insuficiência renal, hiponatremia, além de comorbidades como: acidente vascular cerebral (AVC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), cirrose hepática, demência e câncer como preditores de um pior prognóstico após a alta hospitalar. Foi então realizado um cálculo baseado em pontuações, no qual se observou que pacientes com alto risco (≥ 150 pontos) possuíam mortalidade estimada em 3 meses de 59% e em um ano de 78.8%. Já aqueles classificados como de baixo risco apresentavam tais taxas estimadas em 0,4 e 3,8%, respectivamente (LEE).

Estudo recente publicado em abril de 2015 e realizado por Tokatli e colaboradores procurou desenvolver um modelo de risco prognóstico pós-alta. Foram utilizados dados clínicos, laboratoriais, de imagem e de terapia de 630 pacientes portadores de IC com disfunção sistólica grave admitidos com descompensação da IC. Dos 630 pacientes, 313 pacientes (49,7%) morreram durante um seguimento de 54 meses. A média de idade foi de 66 anos, 37% eram mulheres, 26% apresentava fibrilação atrial e 40% diabetes mellitus (DM). A média da fração de ejeção (FE) encontrada foi de $25 \pm 10\%$ e 264 pacientes (42%) possuíam uma FE $\leq 20\%$. Esse estudo revelou que os preditores independentes de mortalidade pós-alta foram:

- ✓ idade > 70 anos;

- ✓ ortopnéia;
- ✓ hospitalizações prévias;
- ✓ ausência de uso de inibidores do sistema renina angiotensina (IECA) ou Bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) na prescrição de alta;
- ✓ hiperuricemia (>7mg/dL) e
- ✓ hemoglobina abaixo de 10g/dL.

O escore de alta então desenvolvido categorizou os pacientes em baixo, médio e alto risco com taxas de mortalidade de 18, 40 e 52% respectivamente, num período de 54 meses.

Outros estudos, também avaliaram dados preditores de óbitos pós- alta hospitalar, tais como o CHARM (2007), EVEREST (2010), ESCAPE (2010), OPTIMIZE-CHF (2004), OPTIMIZE-HF (2008), EHheFS II (2009), ACTIVE in CHF (2007).

Chama-se atenção para o OPTIMIZE HF (*The Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) que incluiu 48.612 pacientes internados por ICD. A análise descrita por O'Connor em 2008, incluiu 4402 pacientes com seguimento de 60 e 90 dias. Apresentou taxas de mortalidade após a alta de 8.6% e de reinternação de 29.6%. Foram identificados como preditores de óbitos idade avançada, disfunção renal (creatinina), asma, doença hepática, níveis de pressão sistólica, hiponatremia, depressão e baixo peso à admissão. O uso de estatinas e de betabloqueadores mostrou efeito protetor sobre a mortalidade. As reinternações foram descritas como desfecho composto (reinternações e óbitos), sendo observados como seus preditores: disfunção renal (pelos níveis de creatinina), anemia, uso de IECA ou BRA, DPOC e os níveis de pressão sistólica (O'CONNOR et al., 2008).

Outro estudo brasileiro de destaque foi o de Sales que, em 2011, analisou uma coorte de 368 pacientes internados em um hospital universitário no Rio de Janeiro no período de 01/01/2006 a 31/12/2010 e notou, nesta população, uma história de internações hospitalares prévias por ICD e o não uso de betabloqueadores após a alta hospitalar como preditores de reinternações hospitalares.

Nessa mesma pesquisa, a mortalidade durante o período de seguimento foi de 36%, sendo que 39% dos óbitos ocorreu nos seis primeiros meses após a alta hospitalar. Disfunção renal na admissão (níveis de uréia superiores a 55mg/dl), hipotensão arterial (níveis de pressão arterial sistólica inferiores a 115 mmHg), idade (superior a 65 anos) e presença de FA foram preditores independentes de óbitos após a alta.

2.1.4 A importância do ecocardiograma na IC e em seu prognóstico

O ecocardiograma, por tratar-se de uma ferramenta amplamente disponível e de custo acessível, tem sido largamente utilizado na avaliação diagnóstica e prognóstica de pacientes admitidos com ICD (PAPADIMITRIOU et al., 2016).

Conforme dados da II Diretriz de Insuficiência Cardíaca Aguda de 2009, ele é útil na confirmação, avaliação da etiologia, do modelo fisiopatológico, do modelo hemodinâmico, do prognóstico e para indicar possíveis alternativas terapêuticas, sendo classe I, nível de evidência C de recomendação para todos os pacientes internados com ICD e Classe IIa quando trata-se de ecocardiograma hemodinâmico.

O ecocardiograma avalia as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE), determina a presença de remodelamento, gravidade das lesões valvares e as pressões de enchimento. Essas medidas todas podem ser quantificadas durante o

mesmo exame, no entanto, a significância clínica e a associação com o desfecho de cada medida individual são incertas e difíceis de serem reproduzidas devido ao desenvolvimento paralelo de múltiplas alterações hemodinâmicas (MILLER; MAHONEY; HENRIQUE-SARANO 2014).

Esta ferramenta também permite a avaliação anatômica e funcional das cavidades cardíacas direitas e a estimativa das pressões em artéria pulmonar, apresentando boa correlação com dados hemodinâmicos obtidos pelo cateterismo cardíaco (SBANO et al., 2004).

A fração de ejeção ventricular esquerda (FE) e a regurgitação tricuspídea (RT) mostraram-se importantes para a predição de mortalidade durante um período amplo de seguimento após a alta hospitalar de pacientes internados com ICD (PAPADIMITRIOU et al., 2016).

O mesmo autor observou que, alguns parâmetros obtidos próximo a alta hospitalar, tais como FE e relação E/E' (relação entre a velocidade da onda E e a a média das velocidades dos anéis lateral e septal através do Doppler tecidual ao ecocardiograma) possuem forte associação com prognóstico a longo prazo (> 6 meses), tanto reinternação por ICD, como mortalidade cardiovascular.

Gripp (2012), analisou uma amostra da presente coorte, com objetivo de validar o escore ADHERE para esta população e identificar o grau de predição de alguns parâmetros ecocardiográficos quanto à mortalidade intra-hospitalar.

O estudo demonstrou um desempenho ruim do modelo logístico ADHERE na sua predição em pacientes com ICD internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), em parte, devido às diferentes características da sua população se comparada à população do registro americano. A população estudada era mais jovem,

possuía menos etiologia isquêmica e mais IC sistólica. Além disso, apresentou uma mortalidade mais elevada, valores maiores de creatinina e, por fim, PAS inferior comparada à população estudada pelo Registro ADHERE.

Assim, diferenças de idade, gênero, etiologia, modelo fisiopatológico, hemodinâmico e de tratamento podem ter sido responsáveis, pelo menos em parte, pelos resultados insatisfatórios obtidos na validação do modelo preditivo ADHERE nos pacientes estudados pela autora.

Por outro lado, nessa mesma coorte, de todas as variáveis ecocardiográficas testadas, somente a PSAP apresentou associação significativa com mortalidade hospitalar, tanto na análise univariada quanto na multivariada, quando ajustadas ao escore ADHERE.

É necessário ressaltar, ainda com relação à tal coorte, que alguns parâmetros hemodinâmicos, como pressão atrial esquerda (pAE), por exemplo, não foram contemplados na amostra, pois muitos laudos não possuíam informações da relação E/E'.

2.2 HIPERTENSÃO PULMONAR (HP)

2.2.1 Definições

Hipertensão pulmonar é definida como um aumento da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) em mais de 25mmHg em repouso quando avaliada pela cateterização ventricular direita (GALIÉ et al., 2015).

A Diretriz Europeia de Diagnóstico e Tratamento de Hipertensão Pulmonar publicada em 2009 propõe como um dos critérios ecocardiográficos para definição de

Hipertensão Pulmonar possível um valor de PSAP maior ou igual a 37 mmHg, independentemente da presença de outros achados ecocardiográficos sugestivos de HP ou PSAP menor que 37 mmHg associada a outros achados ecocardiográficos sugestivos como: uma medida da velocidade de regurgitação pulmonar aumentada, um tempo de aceleração da ejeção do ventrículo direito (VD) reduzido, dilatação do VD > 35 mm na base ou maior que 42 mm na sua porção média, anormalidades morfofuncionais do septo interventricular, espessura da parede do VD > 5 mm e dilatação do tronco da artéria pulmonar (GALIÉ et al., 2009). Esses critérios foram melhor embasados nas diretrizes atuais europeias de 2015 como será demonstrado adiante.

Ressalta-se também que, à ecocardiografia, não se estabeleceu um valor específico para a determinação da HP.

2.2.2- Classificação da HP

O nível superior normal amplamente aceito da PMAP é de 20mmHg, mas os trabalhos mais atuais destacam a presença de HP >25mmHg em repouso obtida invasivamente, contemplando assim os 5 grupos de HP classificados pela “Convenção de Dana Point conforme o Quadro 1.

Quadro1: Classificação da Hipertensão Pulmonar

| CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR |
|--|
| <p>Grupo 1- Doenças Venooclusivas Pulmonares, Hipertensão Arterial Pulmonar e Hemangiomatose Capilar Pulmonar, Hipertensão Arterial Pulmonar</p> <p>1.1- Idiopática</p> <p>1.2- Adquirida</p> <p> 1.2.1- BMPR2</p> <p> 1.2.2- ALK1- endoglinina (com ou sem telangiectasia hereditária hemorrágica)</p> <p> 1.2.3- Desconhecida</p> <p>1.3- Induzida por drogas e por toxinas</p> <p>1.4- Associada com:</p> <p> 1.4.1- Doenças do tecido conjuntivo</p> <p> 1.4.2- Infecção por HIV</p> <p> 1.4.3- Hipertensão portal</p> <p> 1.4.4- Doenças congênitas do coração</p> <p> 1.4.5- Esquistossomose</p> <p> 1.4.6- Anemia Hemolítica Crônica</p> <p>1.5- Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém- Nascido</p> |
| <p>Grupo 2- Hipertensão pulmonar devido à Doenças Cardíacas</p> <p>2.1- Disfunção Sistólica</p> <p>2.2- Disfunção Diastólica</p> <p>2.3- Doença Valvar</p> |
| <p>Grupo 3- Hipertensão Pulmonar por Doenças Pulmonares ou Hipóxia</p> <p>3.1- DPOC</p> <p>3.2- Doença Intersticial Pulmonar</p> <p>3.3- Outras doenças pulmonares com padrão restritivo e obstrutivo</p> <p>3.4- Doenças Respiratórias do Sono</p> <p>3.5- Desordens de Hipoventilação Alveolar</p> <p>3.6- Exposição crônica a altas altitudes</p> <p>3.7- Anormalidades de desenvolvimento</p> |
| <p>Grupo 4- Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica</p> |
| <p>Grupo 5- Hipertensão Pulmonar por mecanismos não-claros e multifatoriais</p> <p>5.1- Doenças Hematológicas- doenças mieloproliferativas, esplenectomia</p> <p>5.2- Doenças Sistêmicas, Sarcoidose, Histiocitose Pulmonar das Celulas de Langerhans, Linfangioleiomiomatose, Neurofibromatose, Vasculite</p> <p>5.3- Doenças Metabólicas- Doenças de Depósito de Glicogênio, Doença de Gaucher, desordens tireoideanas</p> <p>5.4- Outras: Mediastinite fibrosante, Obstrução Tumoral, IRC em diálise.</p> |

Adaptado de GALIÉ et al. 2015

A pressão capilar da artéria pulmonar (PCAP) é uma importante variável para auxiliar na caracterização da HP. Vários tipos de HP podem ser identificados baseados na PCAP, na Resistência Vascular Pulmonar (RVP) e no débito cardíaco (DC).

A PCAP também auxilia na distinção entre HAP pré-capilar (PCAP<15) e pós-capilar (PCAP>15). Hipertensão pulmonar pré-capilar inclui os grupos 1, 3, 4 e 5

(conforme tabelas 1 e 2), já a pós-capilar inclui o grupo 2, ou seja, Hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca, caracterizada por PMAP \geq 25mmHg e PCAP \geq 15mmHg. (GEORGIOPOULOU, 2013; GALIÉ, et al., 2015).

Quadro 2: Classificação da HAP pelo modelo fisiopatológico

| DEFINIÇÃO | CARACTERÍSTICAS | GRUPOS CLINICOS |
|---|--------------------------------------|--|
| HAP | PmAP \geq 25 | Todos |
| HP pré-capilar | PmAP \geq 25mmHg + PCAP \leq 15 | 1. HAP 2. HP por doenças pulmonares 4. HP por tromboembolismo crônico 5. HP por mecanismos não claros ou multifatoriais |
| HP pós-capilar | PmAP \geq 25mmHg + PCAP $>$ 15mmHg | 2. HP por doença Cardíaca esquerda |
| HP pós-capilar | GTP $<$ 7mmHg e/ou RVP \leq 3UW | 5. HP por mecanismos não claros ou multifatoriais |
| HP pós-capilar combinada e HP pré-capilar | GTP \geq 7mmHg e/ou RVP $>$ 3UW | |

*PmAP- pressão média da artéria pulmonar; PCAP- pressão capilar pulmonar; HAP- hipertensão arterial pulmonar; HP- hipertensão pulmonar; GTP- Gradiente transpulmonar; UW- unidades Wood; RVP- resistência vascular pulmonar.
Adaptado de Galié et al., 2015*

2.2.3 Subtipos de hipertensão pulmonar tipo 2

2.2.3.1- Hipertensão pulmonar passiva

Considera-se HP passiva quando a pressão sob as artérias pulmonares é a causa dominante de PMAP elevada. Por convenção, isto se dá quando o gradiente transpulmonar e a RVP são normais. Tal tipo de HP é comumente vista nos estágios precoces da IC e representa a forma de maior prevalência. A ausência de elevação de gradiente transpulmonar significa que não há anormalidades significativas na estrutura arterial pulmonar ou em sua função. Nesta situação, a HP é causada por pressões elevadas do coração esquerdo e pode sofrer remissão após intervenções terapêuticas

como diuréticos e vasodilatadores sistêmicos. Pacientes com HP passiva geralmente não são candidatos à terapia com agentes arteriais pulmonares seletivos.

2.2.3.2- Hipertensão pulmonar reativa ou mista

HP reativa ocorre quando o gradiente transpulmonar e a RVP são elevadas indicando que uma alta PMAP é uma combinação de PCAP elevada associada a anormalidades estruturais da vasculatura pulmonar (GEORGIOPOULOU et al. 2013).

A HP reativa é subclassificada em reversível ou irreversível, dependendo da resposta do gradiente transpulmonar e da RVP às intervenções farmacológicas.

As intervenções que reduzem a PCAP não normalizam o gradiente transpulmonar ou a RVP, mas as terapias com vasodilatador podem reverter o componente ativo e reduzir tais pressões à valores clinicamente aceitáveis em proporção aos pacientes com forma reversível da HP reativa. Presume-se que, neste estágio há alterações funcionais, mas sem anormalidades estruturais significativas no leito vascular pulmonar. A reversibilidade do gradiente transpulmonar e da RVP na HP mista é um importante critério de seleção para candidatos à transplante cardíaco sendo também fator prognóstico de desfechos pós transplante.

Se a RVP não se reduz entre 2,5 e 3 unidades de Wood (UW), a HP considerada fixa, revela anormalidades estruturais e funcionais do leito vascular pulmonar. Nestes casos, as mudanças histológicas podem ser indistinguíveis dos pacientes que possuem HP pré- capilar.

2.3 – HIPERTENSÃO PULMONAR E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A HP é uma entidade heterogênea, complexa, não completamente elucidada, com diferentes causas, e que leva ao aumento das pressões da circulação pulmonar. A HP é frequentemente consequência de IC esquerda, com ou sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou doença valvar (BURSI et al., 2012).

A HP secundária à cardiopatias é uma das formas mais comuns de HP (GHIO, 2001), atingindo cerca de 65 a 80% dos casos de HAP (ROSENKRANZ, 2015). Mais de 60% dos pacientes com disfunção sistólica do VE e mais de 70% com ICFEP podem se apresentar com HP. Ela pode ser encontrada em virtualmente todos os pacientes portadores de doença valvar mitral sintomática e em mais de 60% daqueles com estenose aórtica sintomática (GALIÉ et al., 2015).

É interessante notar ainda que a HP, mesmo sendo complicação conhecida da disfunção ventricular esquerda, não torna a PSAP parâmetro realizado de rotina, não sendo recomendação específica, tanto como medida inicial ou de seguimento, como deveria ser preconizado (MILLER, 2011).

Para Galié et al., (2015) a HP na IC desenvolve-se por transmissão passiva do aumento das pressões de enchimento causadas, principalmente, por disfunção diastólica acrescida de regurgitação mitral induzida pelo exercício e pela perda da complacência atrial esquerda gerando assim, segundo Georgiopoulou et al. (2013), vasoconstrição arterial pulmonar reativa e remodelamento vascular pulmonar.

Além disso, a RM funcional resulta em elevações na pressão atrial esquerda e pulmonar que pioram com o exercício. O aumento atrial esquerdo, a fibrose intersticial causando enrijecimento do mesmo, a redução da sua complacência contribuem para

alterações patogênicas no circuito pulmonar e no coração direito. Assim, afetam a diástole e o débito cardíaco, principalmente durante o exercício (GEORGIOPOULOU et al., 2013).

Ainda conforme os mesmos pesquisadores, sua presença associa-se à piores desfechos, independente da FE ou do estágio da IC, e seu prognóstico ainda pode ser agravado quando há disfunção ventricular direita, provocando desafios diagnósticos e dilemas terapêuticos nas tomadas de decisão.

Alguns estudos, como os de Grigioni (2006), Kjaergaard (2007) e de Damy et al. (2010), revelam que a HP sugere um pobre prognóstico entre pacientes com IC, porém tais estudos possuem várias limitações, tais como desenhos retrospectivos, limitação a casos prevalentes e subgrupos de doentes em estágios diversos da doença: com IC avançada, FE reduzida ou normal. Além disso, pacientes com DPOC costumam ser excluídos, a função diastólica é pouco explorada e, a maioria dos estudos, inclui doentes altamente selecionados pelo ecocardiograma ou pelo cateterismo ventricular direito como critérios para referenciá-los às clínicas de insuficiência cardíaca.

A presença e extensão da HP e da disfunção do VD (também comum em pacientes com IC esquerda) estão associadas com progressão de doença, redução de tolerância ao exercício e desfechos desfavoráveis. Estudos mostrando a prevalência da HP em pacientes com IC são muito variáveis e dependem também do método de medida da PSAP, da definição de HP e das populações estudadas (ROSENKRANZ et al., 2015).

Por fim, publicações que visam, especialmente, todas as causas de morte e informações do impacto da HP na mortalidade cardiovascular são bastante limitadas (BURSI et al., 2012).

2.4 – AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA PELO ECOCARDIOGRAMA

Sabe-se que a avaliação clínica é, muitas vezes, falha em determinar o perfil hemodinâmico de pacientes com ICD, assim como os peptídeos natriuréticos. Como a utilização rotineira do cateter de Swan-Ganz não é recomendada para este fim, os métodos não-invasivos para a avaliação hemodinâmica vêm crescendo em sua utilização (ALMEIDA JUNIOR et al., 2012). Dentre estes métodos, destaca-se o ecocardiograma hemodinâmico.

O ecocardiograma hemodinâmico refere-se à avaliação ecocardiográfica de parâmetros hemodinâmicos que espelham os dados obtidos pela monitorização invasiva. Desta maneira, pode-se obter uma gama de medidas que são obtidas a partir de fluxos, velocidades e gradientes, permitindo a obtenção dos seguintes dados, sugeridos pelas Diretrizes Americanas de Avaliação do Coração Direito em Adultos (RUDSKI et al., 2010) e pelas Diretrizes Americanas de Disfunção Diastólica (NAGUEH et al., 2009):

- ✓ Débito cardíaco- resultante do produto entre frequência cardíaca (FC) e volume sistólico (VS);
- ✓ Volume Sistólico- produto entre a área do trato de saída do VE e a integral tempo-velocidade do trato de saída do VE através do Doppler pulsado;
- ✓ E/E'- Relação entre a velocidade da onda E (que representa a velocidade de pico do fluxo diastólico transmitral) e média das velocidades dos anéis lateral e septal obtidas pelo Doppler tecidual;
- ✓ Pressão atrial esquerda (pAE)- $1,24 \times (E/E') + 1,9$;
- ✓ Tamanho e variação da VCI;
- ✓ pAD- obtida através do colapso inspiratório da VCI;

- ✓ PSAP- soma do gradiente transtricuspidé e da pAD estimada;
- ✓ Pressão Diastólica da artéria pulmonar (PDAP)- soma entre velocidade regurgitante pulmonar no final da diástole e a pAD;
- ✓ Pressão média da artéria pulmonar (PMAP)- soma entre a velocidade regurgitante pulmonar máxima e a pAD.

2.4.1 O Ecocardiograma como método para estimar a PSAP

Por muitos anos, utilizou-se o cateterismo em artéria pulmonar para a estimativa das pressões pulmonares e auxílio na avaliação hemodinâmica dos pacientes. No entanto, esta estratégia necessariamente restringe-se a ambiente de terapia intensiva (PALOMBINI et al., 2005).

No início da década de 80 foram publicados estudos a respeito da similaridade entre as medidas obtidas pelo cateter de Swan Ganz e a ecocardiografia. Yock e Poppe demonstraram essa correlação em 1984 quando examinaram 62 pacientes com sinais clínicos de aumento das pressões direitas e houve forte associação entre as medidas obtidas pela ecocardiografia com Doppler e os valores do cateterismo direito em relação às pressões ventriculares direitas.

Zhang et al., em 2010, realizou uma meta-análise de seis estudos para avaliar a sensibilidade e a especificidade da ecocardiografia com Doppler para obter a PSAP através da RT comparado ao estudo hemodinâmico. O autor relatou uma sensibilidade média de 82% e especificidade média de somente 68%, com uma área sob a curva ROC de 0,86, indicando uma boa correlação entre os dois métodos.

Ainda com relação a acurácia do diagnóstico da HP frente ao Swan-Ganz, Janda e colaboradores, em 2011, fizeram uma outra meta-análise incluindo 29 estudos que revelou um coeficiente de correlação entre a ecocardiografia e o cateterismo direito de 0,7 e uma sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de HP através da ecocardiografia de 83% (IC 95%: 73-90) e 72% (IC 95%: 53-85) respectivamente, reforçando a importância deste método não-invasivo.

O ecocardiograma, portanto, apresenta-se como uma interessante alternativa ao cateter de Swan-Ganz na avaliação hemodinâmica dos pacientes com ICD, já que fornece, na maioria dos casos, dados hemodinâmicos com excelente correlação aos colhidos, concomitantemente, por cateterismo direito (DINI et al., 2000). Além disso, pode identificar os efeitos da HP no coração e estimar a pressão de artéria pulmonar a partir de medidas de Doppler contínuo (GALIÉ et al., 2015).

2.4.1.2 A medida da PSAP

Na ausência de gradientes através da valva pulmonar ou na via de saída do VD, a PSAP é igual à pressão sistólica do VD (MILAN, MAGNINO; VEGLIO, 2010).

O primeiro dado que sugere a presença de HP é a estimativa da PSAP que somente é possível quando se conhece outras duas variáveis: pressão de átrio direito e a velocidade do jato de RT (BANDEIRA MLS, 2013).

Com base nessas duas informações, pode-se aplicá-las à equação de Bernoulli simplificada: **PSAP estimada = $4v^2 + pAD$ estimada** .

A medida da pressão de átrio direito (pAD) é obtida pela mensuração do diâmetro da veia cava inferior (VCI) ao final da expiração e a avaliação da sua colapsabilidade com a inspiração, pelo fato de a pAD estar estritamente correlacionada com a pressão venosa

central. Essa medida é realizada perpendicularmente ao eixo longo da VCI ao final da expiração, o que é feito, preferencialmente, por meio da janela subcostal (GALIÉ et al., 2015). Além disso, o diâmetro da VCI deve ser medido a uma distancia de 2,0 cm do átrio direito (AD) no fim da expiração e da diástole (MILAN, MAGNINO; VEGLIO, 2010).

A estimativa da pAD é realizada por meio das seguintes medidas:

- ✓ VCI \leq 21 mm com colapso $>$ 50% sugere pAD em torno de 3 mmHg
- ✓ VCI $>$ 21 mm com colapso $<$ 50% sugere pAD em torno de 15 mmHg

Ainda de acordo com as Diretrizes Europeias de Hipertensão Pulmonar de 2015, descritas por GALIÉ, et al. (2015) nos cenários que não compreendem essas variações, aplica-se o valor de 8 mmHg (média de 5 a 10mmHg). Pacientes em ventilação mecânica com pressão positiva, o grau de colapso da VCI não pode ser utilizado para estimar de maneira confiável a pAD. No entanto, um diâmetro na VCI de 12mm parece ser acurado na identificação de pacientes com pAD $<$ 10mmHg. Neste grupo de pacientes, se a VCI apresenta-se colabada ou com diâmetro reduzido, estes achados sugerem hipovolemia (RUDSKI et al., 2010).

Somada à pAD, a medida da PSAP é feita por meio da obtenção do Doppler contínuo do gradiente transtricuspídeo gerado pela RT. A velocidade gerada por esse gradiente permite a aplicação da equação de Bernoulli : G (gradiente) = $4v$ (velocidade)² que, em geral, o próprio aparelho de ecocardiograma já fornece esse dado.

Nota-se, porém que a medida da PSAP depende de um alinhamento adequado do cursor do ecocardiograma com o jato transtricuspídeo: os mesmos devem ser paralelos para a obtenção adequada e mais acurada da PSAP e, necessita-se de uma visualização

adequada das câmaras direitas, sejam elas feitas no corte paraesternal longitudinal, transversal, quatro câmaras e até mesmo subcostal. Por outro lado, num exame bem executado e com janelas acústicas minimamente visíveis, tal medida possui relativa facilidade em ser obtida (GALIÉ et al., 2015).

Para esses autores, quando o pico da velocidade da RT é de difícil aferição, por RT mínima ou leve, alguns laboratórios usam contraste (como por exemplo, solução de salina agitada), permitindo a melhora do sinal do pico da velocidade da RT. Infelizmente, apesar da forte correlação do pico da velocidade da RT, a estimativa da pressão derivada do Doppler pode ser pouco acurada em alguns pacientes. Em pacientes com RT grave, o gradiente pode ser subestimado e não deve ser usado para excluir HP.

Para eles a verdadeira prevalência da HP permanece desconhecida, principalmente devido à definição da HP ser baseada, nos estudos epidemiológicos, no ecocardiograma com uma variedade de valores de corte.

Assim, por não possuir um ponto de corte específico, a estimativa da PSAP baseada somente na ecocardiografia com Doppler, muitas vezes, não é apropriada para a detecção de HP leve ou assintomática. Outras variáveis ecocardiográficas podem sugerir ou reforçar a suspeita de HP, independente do gradiente da RT (GALIÉ, et al.). Dessa forma, as Diretrizes Europeias sugerem uma graduação de probabilidades de HP em repouso e a presença de algumas variáveis ecocardiográficas, conforme demonstrado no Quadro 3.

Quadro 3: Probabilidade, ao ECO, de HP nos pacientes suspeitos:

| Pico da velocidade da RT (m/s) | Presença de outros sinais ecocardiográficos de HP | Probabilidade ecocardiográfica de HP |
|--------------------------------|---|--------------------------------------|
| ≤ 2,8 ou não mensurada | Não | BAIXA |
| ≤ 2,8 ou não mensurada | SIM | INTERMEDIÁRIA |
| 2,9-3,4 | Não | INTERMEDIÁRIA |
| 2,9-3,4 | SIM | ALTA |
| > 3,4 | NÃO NECESSITA | ALTA |

RT- regurgitação tricúspide; HP- hipertensão pulmonar; m/s- velocidade em metros por segundo. (Adaptado de Galié, et al. 2015)

As variáveis ecocardiográficas sugestivas de HP são:

- ✓ Razão entre o diâmetro do VD/ diâmetro do raio do VE > 1;
- ✓ Retificação do septo interventricular (SIV), no formato da letra “D”- índice de excentricidade >1,1 na sístole e/ou na diástole;
- ✓ Tempo de aceleração do Doppler na via de saída do VD <105 milissegundos e/ou presença de entalhe mediosistólico;
- ✓ Velocidade da regurgitação pulmonar diastólica;
- ✓ Diâmetro da artéria pulmonar > 25mm;
- ✓ VCI>21mm com colapso inspiratório reduzido (<50% ou<20% a inspiração)
- ✓ Área do AD >18 cm²

Assim, a avaliação hemodinâmica não-invasiva com as várias informações fornecidas pela ecocardiografia pode ser obtida com boa acurácia utilizando-se mais de um parâmetro e conhecendo-se as vantagens e limitações de cada um dos métodos. Requer técnica e treinamento do ecocardiografista e sua realização encontra-se imposta pelo cardiologista clínico no manejo dos seus pacientes (PALOMBINI et al., 2005).

Com relação à medida da PSAP em pacientes com fibrilação atrial (FA) , as Diretrizes não são claras quanto a melhor forma de medi-la, na presença desta arritmia. Milan, Magnino e Veglio (2010) citam poucas linhas a respeito do assunto sugerindo a medida de cinco gradientes de RT e uma posterior média entre eles.

2.5 HIPERTENSÃO PULMONAR E PSAP

É importante citar que existem trabalhos internacionais que revelam a relação da HP com desfechos pós-alta hospitalar: reinternação e morte. No Quadro 4 estão sumarizados os principais estudos, destacando-se o perfil da população estudada e taxa de mortalidade pós-alta e a presença ou ausência de associação entre mortalidade pós-alta e PSAP.

Quadro 4: Resumo dos principais trabalhos sobre HP e IC

| Estudos | População | Tipo de IC | Ponto de corte da PSAP | Idade média da coorte | FE(%) | Taxa de mortalidade pós-alta | PSAP dicotomizada como marcador prognóstico |
|----------------------------|---------------------------|---------------|------------------------|-----------------------|---------------|------------------------------|---|
| Francesca Bursi, 2012 | Ambulatorial + internados | ICFEN + ICFER | 35mmHg | 76 +/- 13,3 | 47,6 +/- 16,5 | 46,6% em 2,7 anos | ✓ |
| Benjamin Szwejkowski, 2012 | Ambulatorial + internados | ICFER | 33 mmHg | 75,2 +/- 10,9 | ---- | 55,1% em 2,8 anos | ✓ |
| Kalougeroupoulos, 2014 | Ambulatorial | ICFEN + ICFER | 36 mmHg | 54 +/- 13 | 35 +/- 15 | 17,3% em 2,6 anos | ✓ |
| Wayne Miller, 2014 | Ambulatorial | ICFER | 45 mmHg | 70 +/- 13 | 29 +/- 8 | 64% em 8,9 anos | ✓ |
| Choudary, 2014 | Ambulatorial + internados | ICFEN + ICFER | 33 mmHg | 56 +/- 12,5 | --- | 6,4% em 5,75 anos | ✓ |
| Thibaud Damy, 2014 | Ambulatorial | ICFEN + ICFER | 35 mmHg | 74 | 40 +/- 15 | 32% em 5,5 anos | ✓ |

2.6- SUMÁRIO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS

2.6.1 Bursi et al. 2012

Em 2012, Bursi et al apresentaram resultados de um trabalho realizado a partir de uma coorte de pacientes diagnosticados com IC na cidade de “Olmsted” (Minnesota) no

período de 2003 a 2010. Foram avaliados os registros de prontuário eletrônico de todos os habitantes da cidade para identificar possíveis candidatos ao estudo.

No período, todos os pacientes apresentando-se com a síndrome de IC, sejam eles internados ou ambulatoriais, foram acompanhados de forma prospectiva, analisando-se a prevalência e o prognóstico da HP estimada, por meio da PSAP, obtida por ecocardiograma com Doppler.

Após triagem dos registros identificou-se 1938 pacientes com IC e os mesmos foram convidados a participar do estudo. Destes, 1300 (67%) aceitaram a inclusão e 1153 foram submetidos à ecocardiografia dentro de um a três dias após inclusão no estudo. A PSAP não pôde ser medida em 104 (9%) dos pacientes, resultando em uma população final de 1049 participantes do estudo. Destes 282 (27%) foram diagnosticados em um contexto ambulatorial, 767 (73%) quando internados; 538 (51%) eram casos incidentes de IC e 511 (49%) casos prevalentes.

Os indivíduos foram distribuídos em “tertis” de acordo com os valores da PSAP:

- ✓ PSAP < 41mmHg;
- ✓ PSAP entre 41 e 54mmHg;
- ✓ PSAP > 54mmHg.

A mediana da PSAP obtida foi de 48mmHg (percentis entre 25-75: 37,0-58,0) e, quando o limite superior da pressão pulmonar foi definido como 35mmHg, somente 21% dos pacientes da coorte tinha pressões pulmonares normais. A PSAP normal foi definida como 35mmHg.

Pacientes com maiores valores de PSAP eram, em sua maior parte, idosos, mulheres, portadores de anemia, de fibrilação atrial (FA), de menores taxas de filtração glomerular (TFG), de classes funcionais mais avançadas e de maiores taxas de peptídeo

natriurético cerebral (BNP). Além disso, o aumento da PSAP esteve mais associado à maiores volumes do átrio esquerdo, maiores taxas de E/E' e pior função diastólica.

O efeito da PSAP nos desfechos foi semelhante nos pacientes com FE preservada e normal, concluindo-se que a interação entre FE e PSAP não foi significativa. Por outro lado, houve forte associação entre PSAP e risco de morte por todas as causas: quanto maiores os valores de PSAP, maiores as taxas de mortalidade em um ano.

2.6.2 Szwejkowski et al, 2012

Ainda em 2012 Benjamin Szwejkowski juntamente com outros pesquisadores avaliaram uma coorte ambulatorial buscando a relação entre a PSAP, medida pelo ecocardiograma, e o desfecho em uma população de pacientes com IC, em *Tayside* na Escócia.

A população possuía prontuário único e os pacientes com IC - cuja seleção foi feita pela presença de disfunção de VE e uso de diuréticos de alça - foram acompanhados por um período de 2,8 anos. Mortalidade por todas as causas foi o desfecho primário.

Obteve-se uma coorte de 1612 pacientes portadores de IC com idade média de 75 +/- 0,9 anos com 57% dos pacientes do sexo masculino e uma media da PSAP de 44,9 +/- 3,1 anos. Os pacientes foram divididos em "quintis" quanto à PSAP e aqueles com PSAP >52mmHg possuíam maior grau de gravidade ventricular esquerda e maiores taxas de DM. A incidência de cardiopatia isquêmica foi similar para todas as medias da PSAP e não houve diferença estatística quanto à prevalência de DPOC nos diferentes grupos.

Cada aumento de 5mmHg esteve associado à aumento de 6% nas taxas de mortalidade geral com relação à todos os quintis. Mesmo leves aumentos da PSAP sugeriram maior mortalidade e prognóstico pior.

Já a prescrição de warfarina e de beta-bloqueadores esteve associada à melhores desfechos.

2.6.3 Miller; Mahoney; Enrique Sarano- 2014

Em 2014 Miller, Mahoney e Enriquez-Sarano publicaram um estudo comparando a sobrevida após o diagnóstico de disfunção de VE entre pacientes ambulatoriais com e sem HP vistos em exame de imagem. Avaliou-se então se a mesma seria fator de risco independente para todas as causas de mortalidade no período de agosto de 2001 a dezembro de 2004. Os critérios de inclusão foram:

- ✓ Idade > 18 anos;
- ✓ Presença de disfunção ventricular esquerda com FE <40%;
- ✓ Presença de medida da PSAP;
- ✓ Função ventricular direita normal confirmada pela excursão da medida do anel tricuspídeo ao modo M e pela onda S de VD ao Doppler tecidual;
- ✓ Gravidade da Regurgitação Mitral (RM).

Os Critérios de exclusão estabelecidos foram os seguintes:

- ✓ Presença de Fibrilação Atrial;
- ✓ RM Primária;
- ✓ Doença valvar aórtica moderada a grave ou grave;
- ✓ Pacientes submetidos à reparo valvar mitral;

- ✓ Portadores de valva protética;
- ✓ Cardiopatia hipertensiva, infiltrativa e constrictiva;
- ✓ IAM nos seis meses anteriores à inclusão do estudo;
- ✓ DPOC;
- ✓ Doenças congênitas;
- ✓ Taquiarritmias;
- ✓ HAP Primária;
- ✓ Radiação Torácica Prévia;
- ✓ Doenças do Colágeno;
- ✓ Pacientes submetidos à transplante cardíaco ou pulmonar.

Os pacientes foram analisados de forma retrospectiva e o estudo inicialmente contou com 1174 pacientes com PSAP \geq 45mmHg e 1929 pacientes com PSAP $<$ 45mmHg. Após pareamento entre os grupos para idade, sexo, FE e presença e gravidade da regurgitação mitral, a amostra reduziu-se a 1384 doentes: 692 com HP e 692 sem HP.

A média da PSAP na coorte com HP foi de 54mmHg e sem HP foi de 32mmHg. Dadas as ressalvas quanto à seleção bastante rigorosa dos doentes, excluindo-se um enorme contingente destes que costumam compor a população geralmente presente nos estudos, notou-se que aqueles portadores de HP tinham maior incidência de DM e eram mais sintomáticos. Apesar de encontrarem uma PAS e frequência cardíaca mais elevadas nos pacientes com HP, estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Quanto aos dados ecocardiográficos, relação E/E' e volume atrial esquerdo aumentados foram mais elevados e frequentes em pacientes com HP e um valor de PSAP \geq 45 mmHg demonstrou desfecho pior- menores taxas de sobrevida- que pacientes com PSAP $<$ 45 mmHg. Para complementar, valores de PSAP progressivamente maiores

estiveram associados a um risco da mesma forma maior de todas as causas de mortalidade.

As análises de regressão de Cox foram utilizadas para avaliar a associação entre PSAP e todas as causas de mortalidade com ajustes para características de base, como idade, sexo, RM funcional, sintomas e disfunção diastólica. Na análise multivariada, a PSAP permaneceu como um fator forte e independente contribuindo para a mortalidade.

2.6.4 Choudary; Jankowich; Wu 2014

Em 2014 também foram publicados por Choudary e colaboradores dados de um estudo realizado nos EUA com uma população afro-americana residente da cidade de “*Jackson*” entre 2000 e 2004. Foi realizado um acompanhamento ambulatorial a partir de pacientes selecionados aleatoriamente (17%), voluntários (22%), indivíduos arrolados ao “*ARIC Study*” (30%) - estudo que avaliou o risco de aterosclerose derivado de uma coorte com substancial representação afro-americana- e famílias de segunda geração (31%).

Os participantes responderam a questionários e submeteram-se a avaliação ecocardiográfica. Esses pacientes foram seguidos a intervalos regulares, inclusive com seguimento após o ano de 2004. Apesar de o desfecho principal do estudo ter sido o tempo até a admissão por IC, também foi avaliado o período a partir da data da realização do ecocardiograma inicial até a morte (desfecho secundário).

Foi utilizado o modelo de predição de IC denominado “ARIC”. O mesmo apresentou uma boa performance nas admissões por IC na população em questão e a adição da PSAP ao mesmo resultou em significativa melhora na área sobre a curva de mortalidade, tanto como variável contínua como quanto dicotômica.

Além disso, após ajustar as variáveis de ARIC -idade, sexo, doença arterial coronariana (DAC), DM, HAS, FC, medicações anti-hipertensivas, PAS, tabagismo e índice de massa corpórea (IMC)- a razão de chances para mortes a cada aumento de 10mmHg na PSAP permaneceu significativamente aumentada e, mesmo acréscimos modestos da PSAP, quando maiores de 33mmHg, aumentaram as taxas de admissões futuras por IC (2,7x) quando comparada à PSAPs menores (<24mmHg) após ajuste para comorbidades.

A relação entre PSAP elevada com admissões por IC permaneceu significativa, independente da história prévia de IC, ou em sujeitos com FEP ou FER. Por fim, a adição da PSAP a um modelo preditivo pode, apropriadamente, aumentar as chances de risco para mais de 15% dos pacientes. Maior PSAP esteve associada a aumento das taxas de morte. Assim, a idéia proposta pelo estudo foi a de que PSAP elevada em pacientes afro-americanos poderia auxiliar na identificação precoce de sujeitos com maior risco de serem admitidos por IC.

2.6.5 Kalogeropoulos et al. 2014

Outro estudo relevante foi realizado em uma coorte ambulatorial de pacientes com IC estágio C, estáveis por mais de um mês, acompanhados em uma clínica terciária especializada em tratamento de IC (KALOGEROPOULOS et al, 2014). Foram incluídos pacientes com ICFEP e ICFER e excluídos pacientes com as seguintes características:

- ✓ Doenças congênitas complexas;
- ✓ Transplante cardíaco ou de outros órgãos sólidos;

- ✓ Portadores de dispositivos (marcapasso, cardiodesfibrilador, assistência ventricular externa);
- ✓ Doenças infiltrativas;
- ✓ Pacientes em estágio D da IC necessitando de suporte inotrópico;
- ✓ HP de causas não cardíacas;
- ✓ Doenças que comprometem significativamente a expectativa de vida.

Ecocardiogramas de doentes hospitalizados não foram considerados para o estudo em questão. Os desfechos considerados foram:

- ✓ Eventos clínicos considerados “maiores”, como morte, evolução para transplantes e implantação de dispositivos.
- ✓ Hospitalização por IC;
- ✓ Todas as outras causas de hospitalização.

Na coorte em questão, PSAP elevada (≥ 48 mmHg) esteve fortemente associada a risco de eventos maiores e para desfecho composto (eventos maiores e hospitalização por IC). Pacientes com PSAP elevada possuíam altas taxas de hospitalização por IC e por todas as causas. Além disso, uma PSAP ≥ 48 mmHg esteve associada à um risco 3 vezes maior de eventos clínicos e 2 vezes maior de hospitalizações por IC. Disfunção ventricular direita compôs um risco associado a maiores valores de PSAP.

Por fim, os seguintes fatores estiveram associados à maior PSAP:

- ✓ Raça negra;
- ✓ ICFER;
- ✓ IRC;
- ✓ Maiores volumes de VE;
- ✓ RM grave;

- ✓ Aumento atrial izquierdo;
- ✓ Valores elevados de BNP.

3. JUSTIFICATIVA:

Os trabalhos revisados demonstram a importância da avaliação da PSAP em pacientes admitidos com ICD, revelando maiores taxas de eventos pós-alta hospitalar (reinternação e óbito) naqueles com PSAP elevada.

Há poucos estudos internacionais com populações de pacientes internados que avaliaram a associação da PSAP com os desfechos após a alta hospitalar.

Não foram identificados estudos nacionais que avaliaram o valor prognóstico pós-alta da PSAP. O BREATHE, I Registro Nacional de Insuficiência Cardíaca, não divulgou os resultados do seguimento pós-alta dos paciente incluídos no estudo.

4 HIPÓTESE

Pacientes portadores de ICFER e PSAP elevada teriam maiores chances de morrer em um período de dois anos após admissão por descompensação da IC.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- ✓ Avaliar a associação da PSAP aferida pelo ecocardiograma com mortalidade global pós-alta hospitalar de pacientes admitidos por ICD em um hospital universitário no período de 01/01/2006 até 31/12/2011.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

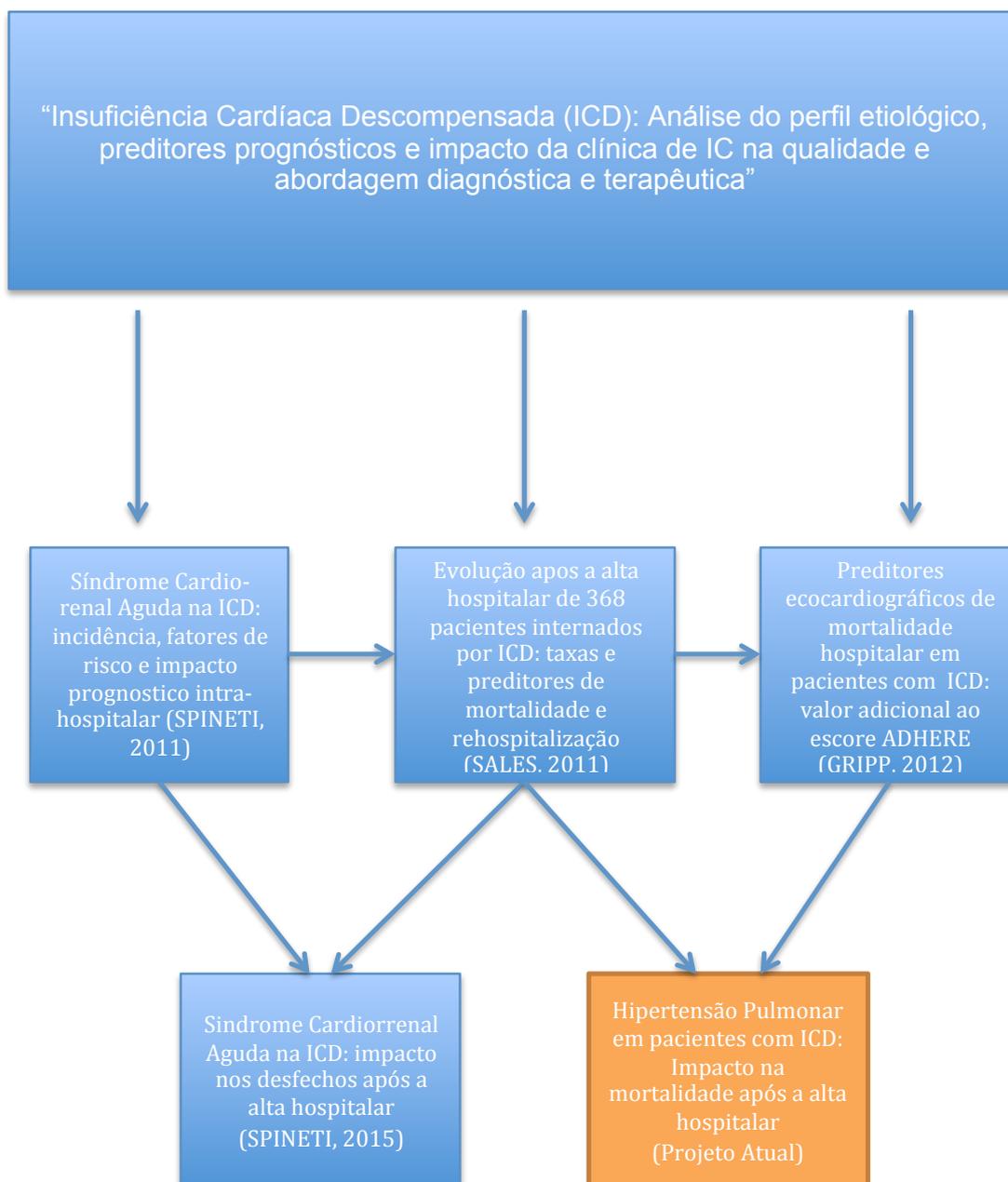
- ✓ Avaliar a associação da PSAP com mortalidade cardiovascular pós-alta hospitalar;
- ✓ Avaliar a associação da PSAP com reinternação por ICD;
- ✓ Avaliar a associação da PSAP com o desfecho composto: morte ou reinternação por ICD.

6 METODOLOGIA

6.1 ORIGEM DO ATUAL ESTUDO

O estudo faz parte do projeto: “Insuficiência Cardíaca Descompensada (ICD): Análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade e abordagem diagnóstica e terapêutica”, que tem por objetivos analisar o perfil clínico e demográfico de pacientes admitidos por ICD em um hospital universitário, explorar a fisiopatologia da descompensação e, por fim, identificar fatores prognósticos dos pacientes admitidos com ICD. Tal projeto teve como fruto vários trabalhos, conforme fluxograma presente na figura 1.

No presente estudo foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes internados com ICD no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), no período de 01/01/2006 a 31/12/2011. Baseou-se também em um banco de dados contendo informações de 649 internações consecutivas. Consiste ainda num seguimento daquele realizado por Gripp, em 2012, que demonstrou associação da PSAP com a mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com ICD e, atualmente, propõe a avaliação da associação deste parâmetro com os desfechos após a alta hospitalar.



ICD: insuficiência cardíaca descompensada

Figura 1: Subestudos do projeto: "Insuficiência cardíaca descompensada (ICD): análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade e abordagem diagnóstica e terapêutica".

6.2 MODELO DE ESTUDO

Estudo de coorte observacional com coleta retrospectiva dos dados.

6.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES

6.3.1 População do Estudo

- ✓ **CrITÉrios de Inclusão:** Pacientes com ICFER admitidos com ICD no HUCFF no período de 01/01/2006 a 31/12/2011. Foram utilizados os critérios das Diretrizes Europeias de 2005 para diagnóstico de IC conforme quadro 5:

Quadro 5: Definição de insuficiência cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia

| CRITÉRIOS |
|--|
| 1. Sintomas de IC no repouso ou no exercício |
| E |
| 2. Evidência objetiva, preferencialmente pelo ecocardiograma, de disfunção cardíaca (sistólica ou diastólica) em repouso |
| E, EM CASO DE DÚVIDA DIAGNÓSTICA |
| 3. Resposta ao tratamento direcionado à insuficiência cardíaca |

Adaptado de Swedberg, 2005

O diagnóstico de IC foi baseado em critérios desenvolvidos pela European Society of Cardiology (ESC) de 2005 por ser mais simples, utilizar um menor número de variáveis e apresentar critérios mais amplos para o diagnóstico de IC no presente estudo, sendo de mais fácil interpretação para as análises retrospectivas e de prontuário, apesar das Diretrizes terem sofrido mudanças em 2008 e em 2012.

A ICFER foi definida como FE < 40% ao ecocardiograma transtorácico, mesmo ponto de corte utilizado pelo ADHERE. Não há modelos prognósticos semelhantes no

pós-alta e, como esse trabalho consiste numa continuação do trabalho de Gripp (2012), optou-se por manter tal parâmetro para definir disfunção sistólica do VE.

Insuficiência Cardíaca Descompensada pode ser definida como o rápido desenvolvimento ou mudança de sintomas e sinais de IC que requerem atenção médica urgente ou emergente que geralmente leva à hospitalização. O desenvolvimento dos sintomas pode ser abrupto apresentando-se com edema pulmonar agudo ou mais progressivo (FARMAKIS et al., 2015).

✓ **Critérios de exclusão:**

- ✓ Pacientes admitidos com IC compensada para realização de procedimentos eletivos ou intervenções programadas sem sinais de descompensação da IC.
- ✓ Pacientes em que o ecocardiograma não foi realizado durante a internação;
- ✓ Pacientes com ecocardiograma porém sem registro de PSAP nos laudos;
- ✓ Pacientes portadores de ICFEP.

Optou-se pela exclusão desta categoria de pacientes porque apesar de a ICFEP e a ICFER pertencerem à mesma síndrome de IC, elas constituem diferentes entidades com relação à fisiopatologia, características clínicas, hemodinâmicas, interação cardiopulmonar e resposta à terapia e devem, então ser vistas de forma separada (ROSENKRANZ et al., 2015).

6.3.2 Fontes de Dados

- ✓ Medtrakplus- Sistema eletrônico de administração hospitalar do HUCFF;
- ✓ PRONTHU- Prontuário eletrônico utilizado no HUCFF;
- ✓ Prontuários convencionais;
- ✓ Base de dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) referente aos óbitos de residentes no estado do Rio de Janeiro no período de 2006 a 2012.

6.4 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, hospital terciário de referência no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2006 a 2011. A identificação dos casos e a coleta de dados foram realizadas através do Medtrakplus e do prontuário eletrônico (PRONTHU) respectivamente. Inicialmente os pacientes foram selecionados através de busca ativa pelo CID (Código Internacional de Doenças) de IC no prontuário.

Os CIDS pesquisados através do “Medtrak plus” foram aqueles relacionados à Insuficiência Cardíaca: I.50, I.50.0, I.50.1, I.50.9, I.50.9, I.11.0 conforme quadro 6:

Quadro 6: CID Incluído na Pesquisa de Internações por ICD

| CID | DESCRIÇÃO |
|--------|--|
| I.50 | Insuficiência Cardíaca |
| I.50.0 | Insuficiência Cardíaca Congestiva |
| I.50.1 | Insuficiência Ventricular Esquerda |
| I.50.9 | Insuficiência Cardíaca não especificada |
| I.11.0 | Doença Cardíaca Hipertensiva com Insuficiência Cardíaca (congestiva) |

Adaptado de OMS, 1993. ICD- insuficiência cardíaca descompensada; CID- código internacional de doenças.

Os residentes de cardiologia que atuaram na pesquisa, após revisar o prontuário eletrônico (PRONTHU) e confirmar o diagnóstico de ICD, coletavam os dados de interesse do estudo em uma ficha padronizada (ANEXO 1). Esta ficha solicitava informações como: dados de identificação, demografia, anamnese, exame físico, exames laboratoriais e informações do ecocardiograma. A seguir são descritas as principais variáveis consideradas para análise:

- ✓ Idade- descrita em anos;
- ✓ Sexo- masculino ou feminino;
- ✓ Presença de etiologia isquêmica- cardiomiopatia isquêmica dilatada com disfunção contrátil com relato de infarto do miocárdio prévio e/ou anatomia coronariana ou isquemia miocárdica conhecidas que possam explicar o grau de disfunção sistólica (MCKENNA et al., 1996);
- ✓ Internação prévia por ICD- relato de internação por ICD anterior a 01/01/2006 no HUCFF ou em outra instituição, conforme registro no prontuário eletrônico.
- ✓ Modelo de IC- definido a partir da avaliação da fração de ejeção do ecocardiograma da internação. Disfunção sistólica foi definida como presença de fração de ejeção < 40%, seguindo a mesma metodologia do registro ADHERE (ADAMS et al., 2005) ;
- ✓ Comorbidades como: HAS, DM, Tabagismo, IRC, FA, AVC e DPOC. Somente os diagnósticos dos registros de prontuário foram considerados;
- ✓ PAs- Pressão arterial sistólica medida em mmHg da admissão;
- ✓ PAd- Pressão arterial diastólica medida em mmHg da admissão;
- ✓ FC- frequência cardíaca da admissão em batimentos por minuto (bpm);

- ✓ Exames laboratoriais na admissão e na alta, tais como hemoglobina, hematócrito, sódio, potássio, uréia e creatinina. Foram considerados exames admissionais aqueles coletados até 24 h da internação e como exames de alta àqueles coletados até 48 h antes da alta;
- ✓ TFG- taxa de filtração glomerular, estimada em mL/min através da equação CKD-EPI (LEVEY et al.,1999);
- ✓ Medicações em uso no momento da admissão conforme registro de internação;
- ✓ Medicações utilizadas para compensação conforme registro nas prescrições médicas durante a internação;
- ✓ Medicações utilizadas na prescrição de alta conforme registro no sumário de alta ou de acordo com a última prescrição hospitalar;
- ✓ Tempo de internação: calculado em dias, entre a admissão e a alta hospitalar;
- ✓ Tempo até realização do ecocardiograma: calculado em dias entre a admissão e o dia do exame.

Os dados ecocardiográficos foram obtidos através das informações do laudo do primeiro ecocardiograma realizado durante a internação. O HUCFF conta com uma ferramenta de formatação e registro de laudos eletrônicos padronizados de ecocardiograma dentro do software MedTrak Plus. Foram consideradas para análise as seguintes variáveis:

- ✓ Medida do Átrio Esquerdo (AE) aferida em milímetros;
- ✓ Diâmetro diastólico do VE (VE_d) aferida em milímetros;
- ✓ Diâmetro sistólico do VE (VE_s) aferida em milímetros;
- ✓ Fração de Ejeção (FE) aferida pelo método de Teicholz;

- ✓ Grau de disfunção do VE- classificada em: função ventricular normal, disfunção leve, moderada ou grave e dicotomizada para análise em normal ou leve e moderada ou grave;
- ✓ Gravidade das insuficiências mitral e tricúspide, classificadas em: ausente, leve, moderada ou grave e dicotomizada para análise em ausente ou leve e moderada ou grave;
- ✓ Presença de disfunção do ventrículo direito avaliada de forma subjetiva;
- ✓ Padrão da função diastólica classificada em: análise prejudicada, normal e disfunção diastólica graus I a IV e dicotomizadas para análise em normal ou grau I e graus II a IV.
- ✓ PSAP aferida em milímetros de mercúrio (mmHg).

Dados adicionais como data de nascimento, nome da mãe, exames laboratoriais da emergência e do ambulatório foram coletados por alunos de Iniciação Científica devidamente monitorados por preceptores responsáveis pelo trabalho. A data de nascimento e nome da mãe foram fundamentais para a identificação dos óbitos evolutivos na base de dados do SIM.

Os óbitos após a alta hospitalar foram identificados por meio de um relacionamento probabilístico entre o banco de dados da pesquisa e o banco de dados do Sistema de Informação de Mortalidade conforme descrito por Spinetti (2016). A partir deste relacionamento probabilístico com o SIM foram inseridos no banco de dados a ocorrência de óbito, sua data e sua causa básica.

6.5 AFERIÇÃO DA PSAP

A PSAP foi estimada de acordo com equação de Bernoulli (**PSAP estimada = $4v^2$ + pAD estimada**), conforme detalhado na Revisão da Literatura.

Foram utilizados os aparelhos “Vivid G 60” e “Siemens ACCU X” para a realização dos ecocardiogramas. Os exames foram realizados por médicos “*staffs*” do Serviço de Cardiologia e por médicos residentes de acordo com a rotina habitual do serviço. Os efetuados pelos residentes eram sempre revistos pelos “*staffs*” antes da liberação dos laudos.

6.6 DESFECHOS DO ESTUDO

Os seguintes desfechos foram considerados:

6.6.1 Desfecho primário

- ✓ Mortalidade geral até 24 meses pós-alta hospitalar

6.6.2 Desfechos secundários

- ✓ Mortalidade por doenças do aparelho circulatório até 24 meses após a alta hospitalar;
- ✓ Reinternação por ICD no HUCFF até 24 meses após a alta hospitalar;

- ✓ Desfecho composto mortalidade global ou reinternação por ICD no HUCFF até 24 meses após a alta hospitalar.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística utilizou-se o pacote estatístico SPSS 21.0 para Windows. Na análise descritiva, as variáveis categóricas foram descritas por sua frequência e as variáveis contínuas por sua média e desvio-padrão, em caso de distribuição normal, ou através de sua mediana e percentis 25 e 75, em caso de distribuição não gaussiana (não-normal). O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar o padrão de distribuição das variáveis contínuas.

As variáveis categóricas dos grupos “com ecocardiograma” e “sem ecocardiograma”, “com PSAP” e “sem PSAP” foram comparadas através dos teste de chi-quadrado e exato de Fisher. Já a comparação das variáveis contínuas ocorreu por meio do teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney para aquelas com distribuição não normal.

O modelo de Cox foi utilizado para determinar a associação das diferentes variáveis com os desfechos após a alta hospitalar de forma uni- e multivariada, com o objetivo de avaliar o valor independente da PSAP predição destes desfechos.

Foi construída uma curva ROC para determinar o valor de PSAP com melhor sensibilidade e especificidade para prever morte após a alta. Foi construída uma curva de Kaplan Meier comparando os grupos com PSAP > e < 45 mmHg através do teste de Log Rank.

O nível de significância considerado para todos os testes foi de 5%.

6.8 ASPECTOS ÉTICOS

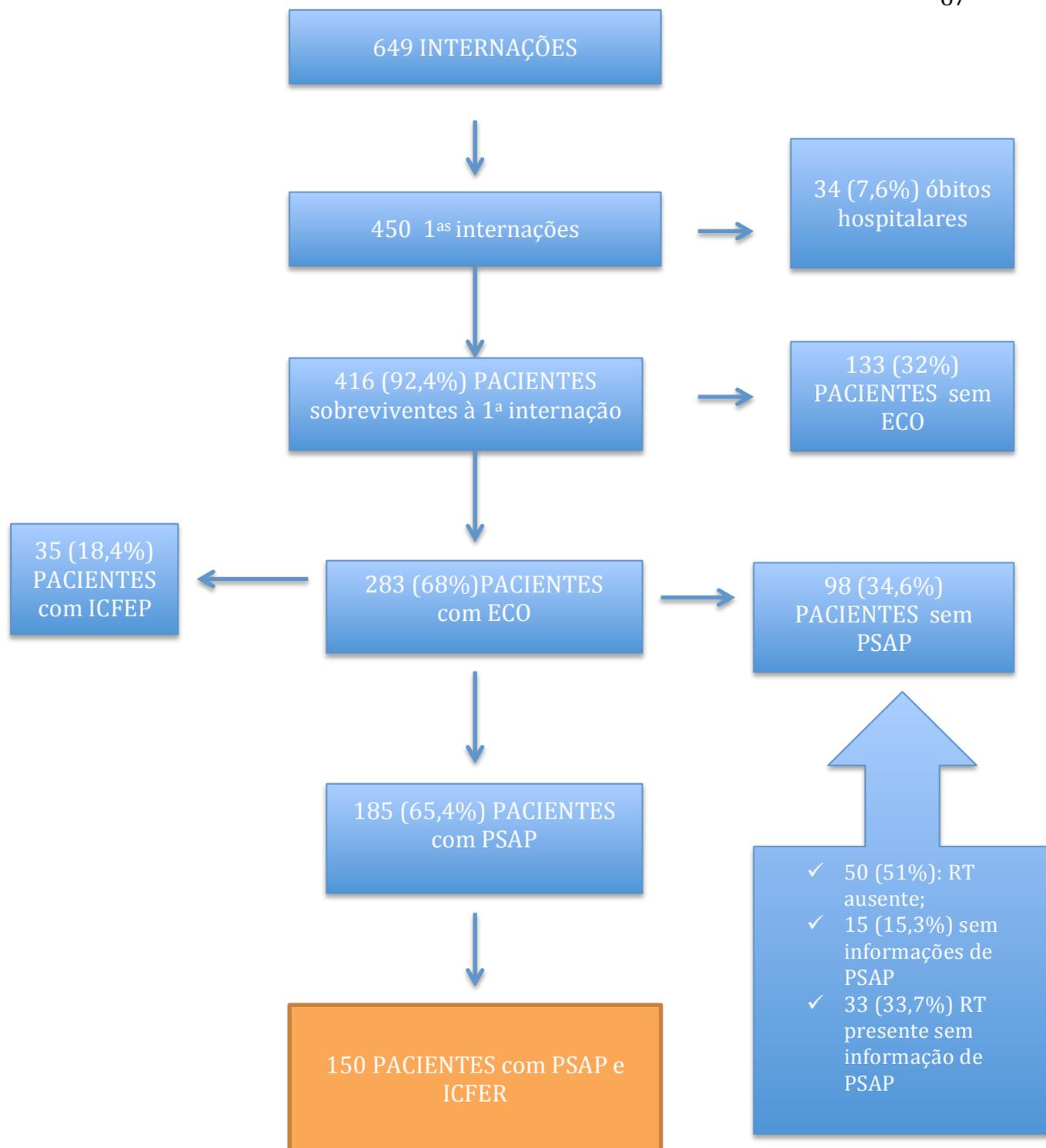
Como já apontado este estudo faz parte do projeto: "Insuficiência Cardíaca Descompensada (ICD): Análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade da abordagem diagnóstica e terapêutica" aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUCFF sob o protocolo de pesquisa: 065/09 (Ver Anexo 2).

7 RESULTADOS

7.1 FLUXOGRAMA DAS INTERNAÇÕES AVALIADAS

Foram incluídas no banco de dados 649 internações no período de 01/01/2006 a 31/12/2011 referentes à 450 pacientes. Como reinternação no HUCFF foi considerada um desfecho secundário, elegeu-se apenas as internações índices. Além disso, como o objetivo primário da pesquisa era a mortalidade pós-alta, excluiu-se os 34 pacientes (7,6%) que faleceram durante a internação, permanecendo 416 pacientes (92,4%) que receberam alta hospitalar.

A variável explicativa em análise era a PSAP avaliada ao ecocardiograma (ECO) portanto, selecionou-se apenas os pacientes com esta informação. Dentre os casos sobreviventes, 133 (32%) pacientes não apresentaram dados de ECO durante a internação, sendo excluídos da análise. Dos 283 (68%) pacientes submetidos a este exame, 185 (65,4%) apresentavam registro do valor da PSAP e 98 (34,6%) não possuíam tal informação. Além do mais, descartou-se o pequeno contingente de pacientes portadores de ICFEP (N= 35) por constituírem uma pequena parcela da amostra e por apresentarem fisiopatologia diversa dos pacientes com ICFER, permitindo maior uniformidade da população estudada. Restaram assim 150 pacientes com ICFER e informação de PSAP, conforme fluxograma demonstrado abaixo:

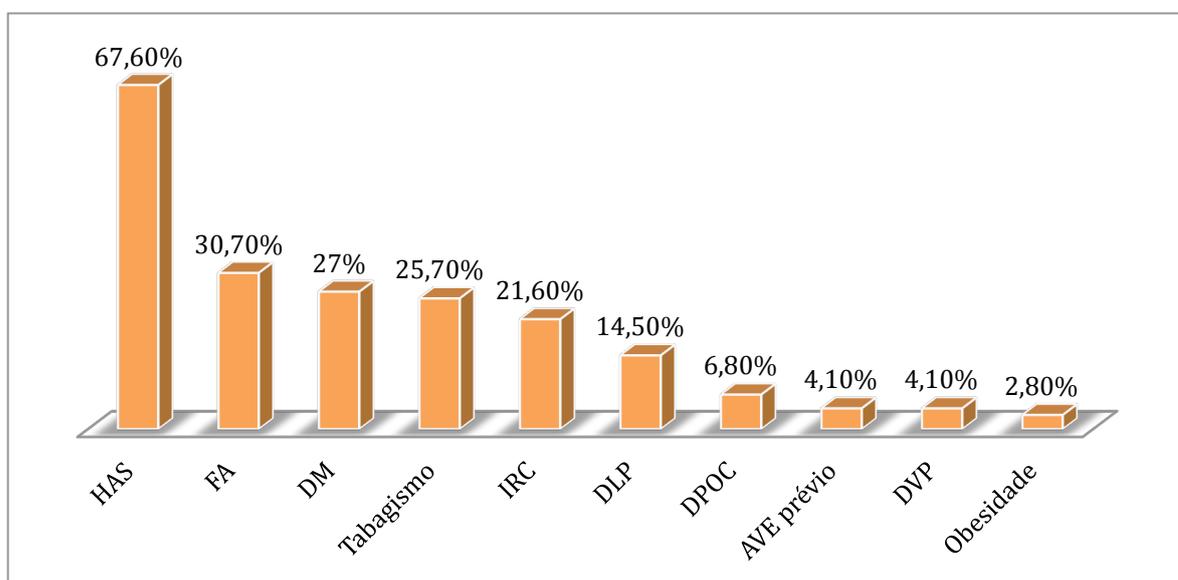


ECO- ecocardiograma; RT-Regurgitação Tricúspide; ICFEP- Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; ICFER- Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; PSAP- Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar.

Figura 2- Fluxograma representativo das internações avaliadas

7.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

A média de idade da população foi de 61,7 anos (+/- 14,49), com similaridade quanto à distribuição de gêneros (52,7% do sexo masculino e 47,3% do sexo feminino). A etiologia não-isquêmica apresentou-se mais prevalente que a isquêmica (58,6% x 41,4%). A maior parte dos pacientes (64,0%) não tinha relato de internações prévias por ICD em outras instituições. A comorbidade mais prevalente foi a HAS (67,6%), seguida de FA (30,7%) e DM (27,0%) conforme demonstrado no gráfico 1.



DM- Diabetes Mellitus; HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica; IRC- Insuficiência Renal Crônica; DLP- Dislipidemia; DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DCV- Doença Cerebrovascular; DVC- Doença Vasculiar Periférica

Gráfico 1: Frequência das comorbidades da população estudada

A tabela 1 apresenta as principais variáveis contínuas clínicas e laboratoriais. A mediana de PAS foi de 120 mmHg e PAD 75,9 mmHg com uma FC média de 87,68 bpm.

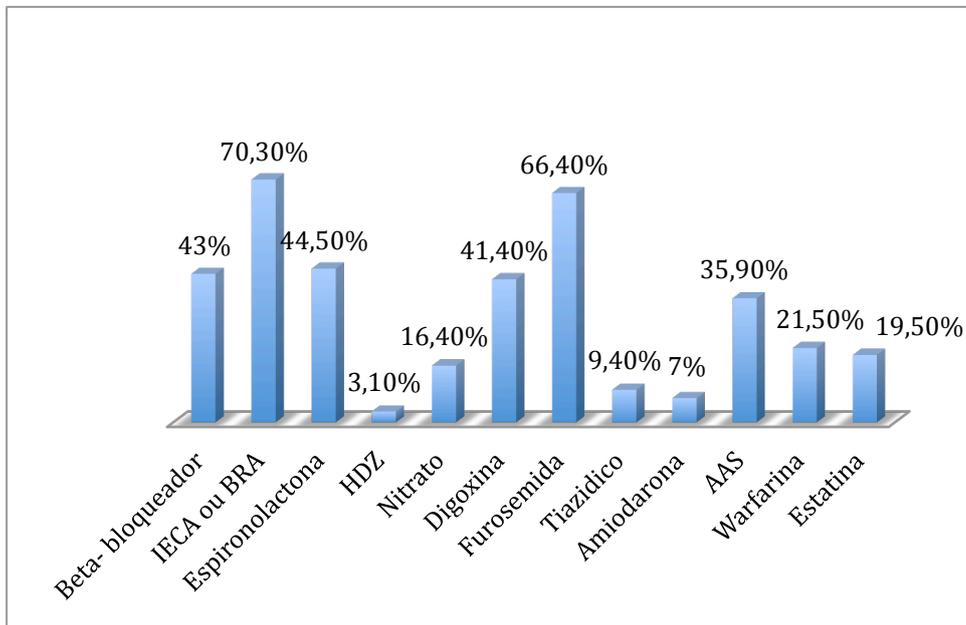
A média de hematócrito foi normal (38,16%), já a média da TFG foi reduzida (60, 14 ml/Kg/min).

Tabela 1 – Variáveis contínuas clínicas e laboratoriais da admissão

| | Ausentes | | Total (N 150) | |
|---------------------------------------|----------|------|---------------|---------------|
| | N | % | N | % |
| Sinais vitais admissionais | | | | |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 1 | 0,7% | 120 | 100 – 130 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 1 | 0,7% | 75,9 | 60 – 90 |
| Frequência cardíaca (bpm) | 2 | 1,3% | 87,68 | +/- 18,37 |
| Laboratório admissional | | | | |
| Hematócrito (%) | 10 | 6,7% | 38,16 | +/- 6,53 |
| Hemoglobina (mg/dL) | 12 | 8,0% | 12,55 | 11,37 - 13,92 |
| Ureia (mg/dL) | 5 | 3,3% | 49 | 34,50 - 82,50 |
| Creatinina (mg/dL) | 6 | 4,0% | 1,2 | 0,9 - 1,6 |
| TFG (ml/min) | 6 | 4,0% | 60,14 | +/- 33,10 |
| Sódio (mEq/L) | 13 | 8,7% | 138 | 135 – 140 |
| Potássio (mEq/L) | 12 | 8,0% | 4,2 | 3,8 - 4,7 |
| Laboratório na alta hospitalar | | | | |
| Uréia da alta (mg/dL) | 8 | 5,3% | 48 | (36,75-86) |
| Creatinina da alta (md/dL) | 14 | 9,3% | 1,2 | (1-1,6) |

TFG – taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI.

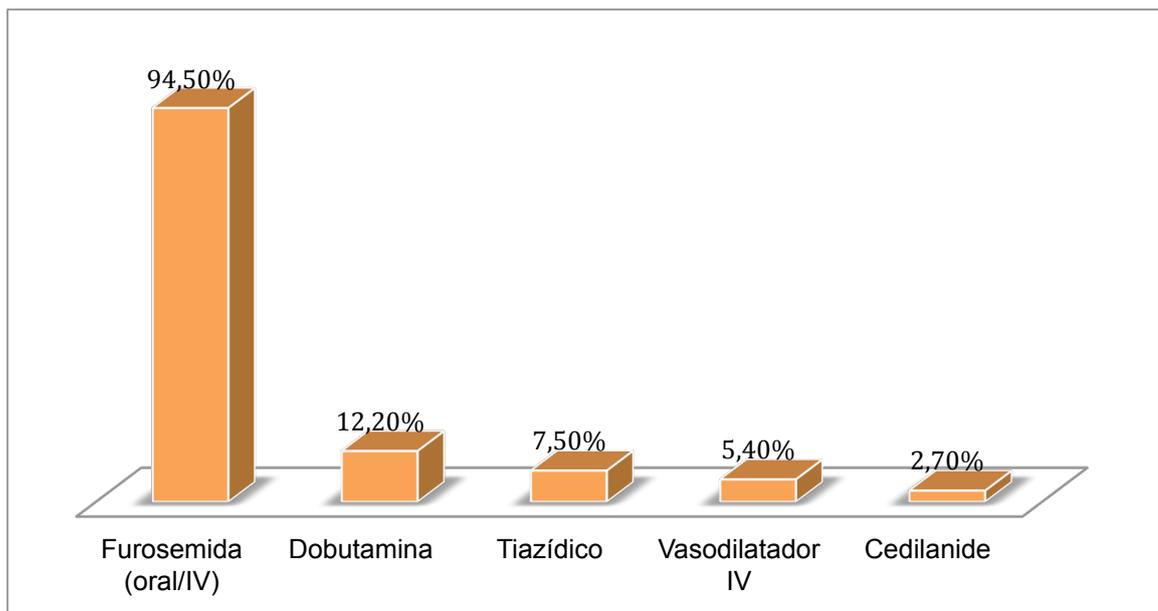
Nos gráficos 2 a 4 estão descritas, respectivamente, as frequências das medicações utilizadas no momento da admissão, as utilizadas para compensação e as prescritas no momento da alta respectivamente.



IECA- inibidor da enzima convertora de angiotensina; BRA- bloqueador do receptor de angiotensina;
HDZ- hidralazina; AAS- ácido acetilsalicílico

Gráfico 2: Medicamentos que os pacientes vinham em uso na admissão

Observou-se na admissão uma baixa prescrição de drogas modificadoras de doença (beta-bloqueador, IECA ou BRA e espironolactona) em contrapartida a uma alta prescrição de medicamentos para controle de sintomas (diuréticos e digoxina).



IV – intravenoso

Gráfico 3: Medicamentos utilizados para compensação

O medicamento mais utilizado para a compensação dos pacientes foi a furosemida. A utilização de inotrópicos e de vasodilatadores endovenosos foi baixa. No momento da alta observa-se um aumento na prescrição de drogas modificadoras de doença com um incremento absoluto de 33,2% na prescrição de betabloqueadores, 4,3% de IECA ou BRA e 22,1% de espironolactona.

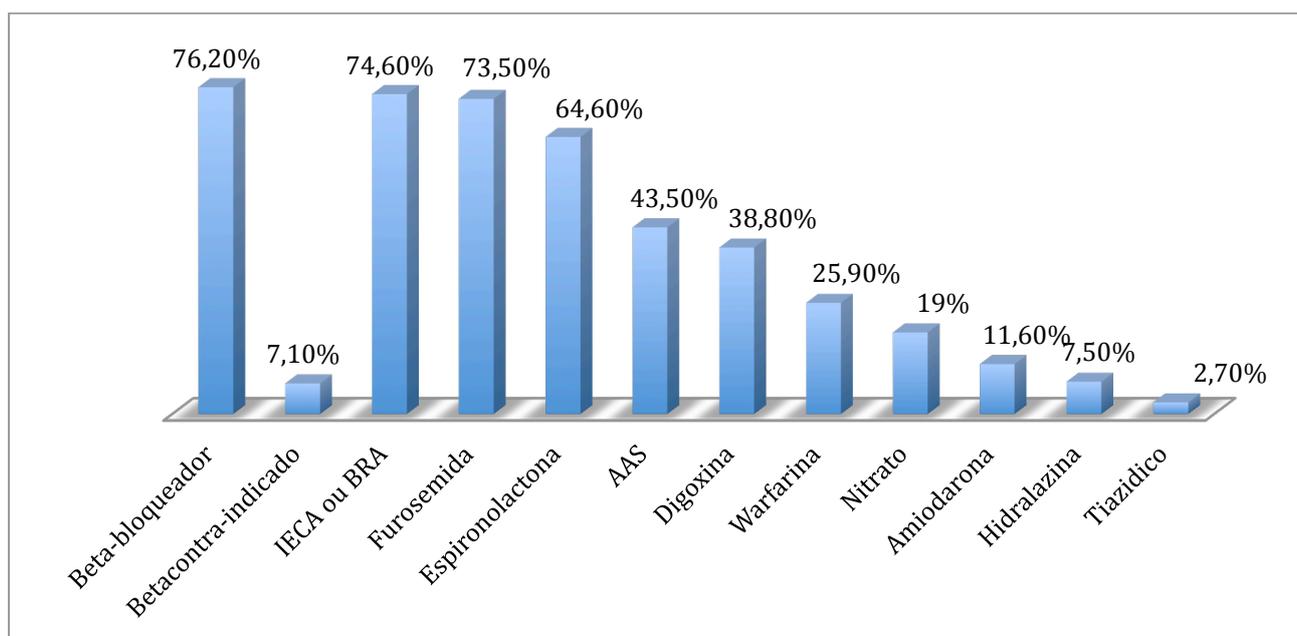


Gráfico 4: Representação das medicações prescritas na alta hospitalar

A mediana do tempo internação foi de 17 dias (10-25,5) e do tempo até a realização do ecocardiograma após admissão foi de 6 (3-9) dias. As variáveis ecocardiográficas são descritas na tabela 2. A média da PSAP foi de 46,25 mmHg (+/- 14,18) e a média da FE foi de 31% (24 – 36%). Houve predomínio de disfunção sistólica grave do VE (77,2%), IM grave (29,4%) e IT leve (40,6%).

Tabela 2: Variáveis ecocardiográficas

| | Ausentes | | Total | |
|---|----------|--------|---------|-------------|
| | N | % | (N 150) | |
| Diâmetro do átrio esquerdo (mm) | 6 | 4,00% | 47 | 43 – 52 |
| Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (mm) | 6 | 4,00% | 53,09 | +/- 10,04 |
| Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm) | 6 | 4,00% | 63,35 | +/- 10,02 |
| Septo (mm) | 5 | 3,33% | 10 | 9 – 11 |
| Parede posterior (mm) | 5 | 3,33% | 10 | 9 – 11 |
| Fração de ejeção de VE (%) | 10 | 6,67% | 31 | 24 - 37,75% |
| <i>Disfunção sistólica VE</i> | | | | |
| Leve | 7 | 4,67% | 9 | 6,2% |
| Moderada | 7 | 4,67% | 24 | 16,6% |
| Grave | 7 | 4,67% | 112 | 77,2% |
| Disfunção sistólica do VD | 20 | 13,33% | 61 | 46,90% |
| <i>Função diastólica</i> | | | | |
| Avaliação prejudicada | 22 | 14,7% | 60 | 46,9% |
| Normal | 22 | 14,7% | 0 | 0 |
| Déficit de relaxamento | 22 | 14,7% | 14 | 10,9% |
| Pseudonormal | 22 | 14,7% | 14 | 10,9% |
| Restritivo não especificado | 22 | 14,7% | 3 | 2,3% |
| Restritivo reversível | 22 | 14,7% | 8 | 6,2% |
| Restritivo irreversível | 22 | 14,7% | 29 | 22,7% |
| <i>Insuficiência mitral</i> | | | | |
| Ausente | 8 | 5,33% | 7 | 4,9% |
| Leve | 8 | 5,33% | 39 | 27,3% |
| Moderada | 8 | 5,33% | 55 | 28,5% |
| Grave | 8 | 5,33% | 42 | 29,4% |
| <i>Insuficiência tricúspide</i> | | | | |
| Ausente | 8 | 5,33% | 4 | 2,8% |
| Leve | 8 | 5,33% | 58 | 40,6% |
| Moderada | 8 | 5,33% | 51 | 35,7% |
| Grave | 8 | 5,33% | 30 | 21% |
| Pressão sistólica de artéria pulmonar (mmHg) | 0 | 0,00% | 46,25 | +/- 14,18 |

VE- ventrículo esquerdo; VD- ventrículo direito.

Do conjunto de pacientes 46% faleceu no período de seguimento (24 meses), sendo que 63,7% dos óbitos ocorreram por causas cardiovasculares. No período avaliado 33,3% dos pacientes reinternaram e 60,7% atingiu o desfecho composto conforme demonstrado na tabela 3:

Tabela 3: Desfechos ao longo de 6, 12 e 24 meses

| Desfechos | 6 meses | | 12 meses | | 24 meses | |
|--|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
| | absoluto | porcentagem | absoluto | porcentagem | absoluto | porcentagem |
| Mortalidade global | 30 | 20,0% | 48 | 32,0% | 69 | 46,0% |
| Mortalidade cardiovascular | 17 | 11,3% | 28 | 18,7% | 44 | 29,3% |
| Reinternação por ICD no HUCFF | 33 | 22,0% | 40 | 26,7% | 50 | 33,3% |
| Desfecho composto (morte ou reinternação) | 53 | 35,3% | 66 | 44,0% | 91 | 60,7% |

ICD – insuficiência cardíaca descompensada; HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

7.3- ASSOCIAÇÃO DA PSAP CONTÍNUA COM OS DESFECHOS

A PSAP, avaliada como variável contínua, esteve associada com seguintes desfechos após a alta hospitalar: morte, reinternação e o desfecho composto morte ou reinternação em 24 meses. Não houve associação com o desfecho morte por doenças do aparelho circulatório conforme demonstrado na tabela 4:

Tabela 4: Regressão de Cox para associação entre PSAP e os desfechos pós-alta em 24 meses

| Desfecho após a alta hospitalar | B | p – valor | OR | IC 95% | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | | Superior | Inferior |
| Mortalidade global | 0,023 | 0,005 | 1,023 | 1,007 | 1,04 |
| Mortalidade cardiovascular | 0,013 | 0,242 | 1,013 | 0,991 | 1,034 |
| Reinternação por ICD no HUCFF | 0,02 | 0,037 | 1,021 | 1,001 | 1,04 |
| Desfecho composto (morte ou reinternação) | 0,21 | 0,003 | 1,021 | 1,007 | 1,036 |

IC- intervalo de confiança; B- constante; OR- razão de chances; ICD- insuficiência cardíaca descompensada; HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

7.4 ANÁLISE MULTIVARIADA DA MORTALIDADE GLOBAL PÓS-ALTA

Para identificar o valor independente da associação entre PSAP e mortalidade global após a alta hospitalar, inicialmente, foi testada a associação de todas as demais variáveis do estudo com o desfecho de interesse. As variáveis identificadas na análise univariada de Cox como preditoras de óbito após a alta hospitalar foram: tempo de internação, idade, PAS e PAD a admissão, IRC, FA, uréia e creatinina admissionais e na

alta, sódio e potássio admissionais, AE, PSAP, dobutamina, furosemida EV contínua, uso de beta-bloqueador, amiodarona, AAS e IECA ou BRA na alta, conforme tabela 5.

Tabela 5: Análise univariada dos preditores de mortalidade para todas as causas após a alta hospitalar

| Variáveis | B | Valor de p | OR | IC 95% | |
|---|--------|------------|-------|----------|----------|
| | | | | Inferior | Superior |
| Clínicas | | | | | |
| Tempo de internação* | 0,018 | 0,002 | 1,018 | 1,007 | 1,029 |
| Idade* | 0,019 | 0,031 | 1,019 | 1,002 | 1,037 |
| Pressão arterial sistólica à admissão* | -0,21 | <0,0001 | 0,98 | 0,968 | 0,991 |
| Pressão arterial diastólica à admissão* | -0,25 | <0,0001 | 0,975 | 0,962 | 0,989 |
| Insuficiência renal crônica | 0,573 | 0,034 | 1,774 | 1,045 | 3,014 |
| Fibrilação atrial | 0,577 | 0,020 | 1,780 | 1,097 | 2,890 |
| Laboratoriais | | | | | |
| Uréia admissional* | 0,005 | 0,013 | 1,006 | 1,001 | 1,010 |
| Creatinina admissional* | 0,178 | 0,006 | 1,195 | 1,053 | 1,355 |
| Sódio admissional* | -0,069 | 0,001 | 0,933 | 0,897 | 0,972 |
| Potássio admissional* | 0,083 | 0,001 | 1,086 | 1,035 | 1,140 |
| Uréia na alta* | 0,006 | 0,012 | 1,006 | 1,001 | 1,010 |
| Creatinina na alta* | 0,249 | <0,0001 | 1,283 | 1,122 | 1,466 |
| Variáveis ecocardiográficas | | | | | |
| Diâmetro do átrio esquerdo* | 0,0300 | 0,015 | 1,031 | 1,006 | 1,057 |
| Pressão sistólica da artéria pulmonar* | 0,023 | 0,005 | 1,023 | 1,007 | 1,040 |
| Medicações para compensação | | | | | |
| Dobutamina | 0,789 | 0,013 | 2,201 | 1,179 | 4,107 |
| Furosemida em infusão contínua | 0,783 | 0,029 | 2,189 | 1,083 | 4,424 |
| Medicações na Alta | | | | | |
| Beta-bloqueador | -1,074 | <0,0001 | 0,342 | 0,208 | 0,560 |
| Amiodarona | 0,703 | 0,027 | 2,020 | 1,081 | 3,772 |
| Ácido acetilsalicílico | 0,573 | 0,018 | 1,773 | 1,104 | 2,848 |
| IECA/BRA | -0,653 | 0,012 | 0,521 | 0,313 | 0,866 |

* variável contínua. B- constante; OR- razão de chances; IC- intervalo de confiança; IECA- Inibidor da Enzima de Conversão de Angiotensina; BRA- Bloqueador da Receptor de Angiotensina.

Foi realizado um modelo multivariado de Cox com todas as variáveis preditoras de óbito após a alta e aquelas que mostraram uma associação independente com o desfecho foram: PSAP, prescrição de AAS e ausência de betabloqueador na alta

hospitalar, além de tempo de internação hospitalar. Prescrição de AAS foi um fator de risco enquanto a prescrição de beta-bloqueador foi um fator protetor. Apesar de etiologia isquêmica não ter sido um preditor de mortalidade após a alta, a mesma foi inserida no modelo para avaliar a possibilidade do uso de AAS ser uma variável confundidora para etiologia isquêmica e o modelo final permaneceu inalterado, sendo descrito na tabela 6:

Tabela 6: Regressão multivariada de Cox para a mortalidade geral

| Variáveis | B | p – valor | OR | IC 95% | |
|-----------------------------------|--------|-----------|-------|----------|----------|
| | | | | Superior | Inferior |
| PSAP | 0,025 | 0,011 | 1,026 | 1,006 | 1,046 |
| Betabloqueador da alta hospitalar | -1,051 | <0,0001 | 0,349 | 0,200 | 0,612 |
| AAS na alta hospitalar | 0,944 | 0,001 | 2,57 | 1,483 | 4,452 |
| Tempo de internação hospitalar | 0,013 | 0,044 | 1,013 | 1,000 | 1,026 |

IC- intervalo de confiança; B- constante; OR- razão de chances; PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar.

7.5 CURVA ROC DA PSAP – DEFINIÇÃO DE UM PONTO DE CORTE

Foram construídas curvas ROC para a avaliar a associação entre a PSAP e morte em 12, 24 e 36 meses. As áreas sob a curva foram de respectivamente 0,58, 0,61 e 0,58. O valor de 45 mmHg apresentou as melhores sensibilidades e especificidades para prever óbito nos três períodos, conforme demonstrado na tabela 7.

Tabela 7: Curvas ROC para mortalidade após a alta hospitalar

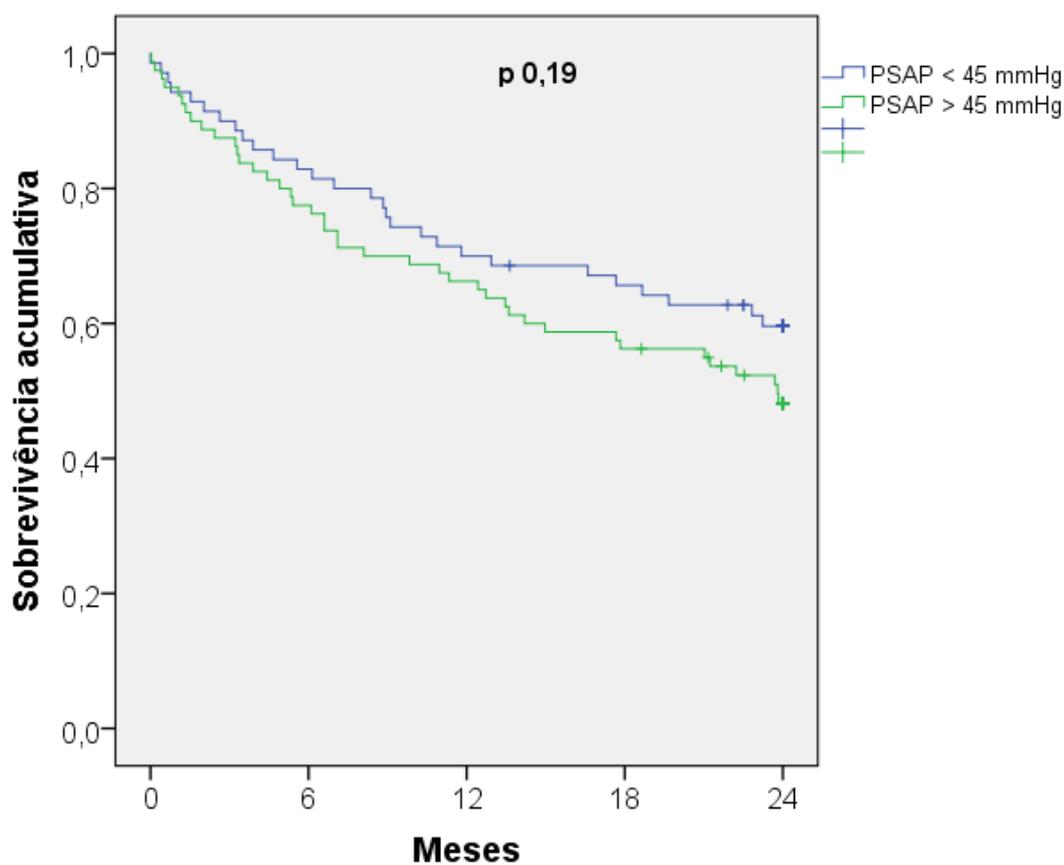
| Mortalidade | PSAP | Sensibilidade | Especificidade | Área sobre a Curva | Valor de p |
|--------------------|-----------|---------------|----------------|-------------------------|---------------------|
| Em 12 meses | 45 | 56 | 51 | 0,58 (0,52-0,63) | 0,0160 |
| Em 24 meses | 45 | 58 | 56 | 0,61 (0,55-0,67) | p <0,0001 |
| Em 36 meses | 45 | 56 | 54 | 0,58 (0,52-0,65) | 0,0120 |

PSAP- pressão sistólica de artéria pulmonar.

7.6 CURVAS DE SOBREVIDA DE KAPLAN-MEIER

7.6.1 Mortalidade pós-alta hospitalar

A partir deste ponto de corte foi construída uma curva de Kaplan Meier comparando a sobrevida dos grupos com PSAP \geq e $<$ 45 mmHg (Gráfico 5). Apesar das curvas sugerirem menor mortalidade do grupo com PSAP $<$ 45 mmHg, não houve diferença estatística entre elas quando comparadas pelo teste de Log Rank.



| | | | | | |
|---------|-----|-----|-----|----|----|
| PSAP<45 | 70 | 58 | 49 | 45 | 34 |
| PSAP>45 | 80 | 62 | 53 | 45 | 35 |
| TOTAL | 150 | 120 | 102 | 90 | 69 |

Gráfico 5: Curva de sobrevida de Kaplan-Meier

A tabela 8 compara as mortalidade pós-alta nos grupos total, com PSAP menor e maior que 45 mmHg em seis, doze e 24 meses. Mais uma vez a mortalidade no grupo com PSAP > 45 mmHg foi maior em todos os períodos.

Tabela 8: Taxas de mortalidade em 6, 12 e 24 meses

| Taxa de mortalidade | Total | PSAP > 45 mmHg | PSAP < 45 mmHg |
|--------------------------------|-------|----------------|----------------|
| Mortalidade em 6 meses | 20,0% | 22,5% | 17,1% |
| Mortalidade em 12 meses | 32,0% | 33,7% | 29,6% |
| Mortalidade em 24 meses | 54,0% | 56,2% | 51,4% |

PSAP- pressão sistólica de artéria pulmonar

7.6.2 Desfechos secundários

Quando comparadas, as curvas de Kaplan Meier para sobrevida livre dos demais desfechos após a alta hospitalar para o grupo com PSAP maior e menor que 45 mmHg, também não foi observada associação estatisticamente significativa ao teste de Log Rank, conforme demonstrado na tabela 9:

Tabela 9: Comparação entre os grupos com PSAP > e < 45 mmHg através do Teste de Log Rank para desfechos secundários em 24 meses de seguimento.

| Desfecho após a alta hospitalar | PSAP > 45 mmHg | PSAP < 45 mmHg | Valor de p |
|---|----------------|----------------|------------|
| Mortalidade cardiovascular | 25 (31,2%) | 19 (27,1%) | 0,467 |
| Reinternação por ICD no HUCFF | 29 (36,2%) | 21 (30,0%) | 0,248 |
| Desfecho composto (morte ou reinternação) | 53 (66,2%) | 38 (54,3%) | 0,102 |

PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar; ICD- insuficiência cardíaca descompensada; HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

7.7 ANÁLISE DOS DADOS EXCLUÍDOS

7.7.1 Exclusão de internações sem Ecocardiograma

Com o objetivo de avaliar se a exclusão de internações com informações incompletas seria ou não responsável por algum tipo de viés de seleção, comparou-se o

grupo dos pacientes com ECO e sem ECO, observando-se que, basicamente, não houve diferença entre estes grupos no tocante às variáveis demográficas, comorbidades, exames de admissão e tratamento prévio, conforme descrito nas tabelas 10 e 11.

Tabela 10: Características clínicas e demográficas dos pacientes com e sem ECO

| Variável | Ausentes | | Com ECO (N 283) | | Sem ECO (N133) | | Valor de p |
|---------------------------------------|----------|-----|-----------------|------|----------------|------|------------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| Sexo feminino | 0 | NA | 139 | 49,0 | 61 | 45,8 | 0,599 |
| Etiologia isquêmica | 9 | 2,2 | 106 | 38,4 | 51 | 38,0 | 0,919 |
| Internação prévia por IC | 0 | NA | 97 | 34,3 | 58 | 43,6 | 0,066 |
| Diabetes mellitus | 3 | 0,8 | 86 | 30,7 | 43 | 32,0 | 0,740 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 3 | 0,8 | 198 | 70,7 | 103 | 77,4 | 0,157 |
| Insuficiência renal crônica | 3 | 0,8 | 62 | 22,1 | 24 | 18,0 | 0,338 |
| AVE prévio | 3 | 0,8 | 16 | 5,7 | 14 | 10,0 | 0,078 |
| Tabagismo | 3 | 0,8 | 70 | 25,0 | 26 | 19,5 | 0,262 |
| Dislipidemia | 17 | 4,1 | 47 | 17,2 | 24 | 18,0 | 0,620 |
| DCV | 3 | 0,8 | 21 | 7,5 | 6 | 4,5 | 0,293 |
| DPOC | 3 | 0,8 | 26 | 9,3 | 11 | 8,3 | 0,854 |
| DCV | 3 | 0,8 | 17 | 6,1 | 12 | 9,0 | 0,273 |
| Obesidade | 12 | 2,9 | 7 | 2,6 | 4 | 3,0 | 0,791 |
| Fibrilação atrial | 0 | NA | 99 | 34,9 | 42 | 31,5 | 0,494 |

ECO- ecocardiograma IC-insuficiência cardíaca; AVE- Acidente Vascular Encefálico; DLP- Dislipidemia; DCV- Doença Cerebrovascular; DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Tabela 11: Variáveis contínuas clínicas e laboratoriais admissionais dos pacientes com e sem ECO

| Variável | Ausentes | | Com ECO (N 283) | | Sem ECO (N133) | | Valor de p |
|------------------------------------|----------|------|-----------------|---------------|----------------|-------------|------------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| Dados Clínicos | | | | | | | |
| Idade (anos) | 0 | NA | 63,92 | +/- 14,63 | 64,8 | +/- 14,77 | 0,877 |
| Sinais vitais admissionais | | | | | | | |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 1 | 0,2 | 120 | 110 - 140 | 120 | 110 - 140 | 0,720 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 2 | 0,5 | 80 | 60 - 90 | 70 | 60 - 80 | 0,070 |
| Frequência cardíaca (bpm) | 3 | 0,7 | 86,84 | +/- 18,89 | 83,19 | +/- 17,57 | 0,056 |
| Laboratório admissional | | | | | | | |
| Hematócrito (%) | 33 | 7,9 | 38,07 | +/- 6,49 | 38,84 | +/- 6,86 | 0,301 |
| Hemoglobina (mg/dL) | 31 | 7,5 | 12,6 | 11,10 - 13,97 | 12,9 | 11,45 - 14 | 0,400 |
| Ureia (mg/dL) | 22 | 5,3 | 49 | 35 - 79 | 48 | 36 - 80 | 0,962 |
| Creatinina (mg/dL) | 25 | 6,0 | 1,2 | 0,9 - 1,6 | 1,2 | 0,9 - 1,6 | 0,931 |
| TFG | 25 | 6,0 | 59,56 | +/- 31,44 | 59,47 | +/- 28,09 | 0,977 |
| Sódio (mEq/L) | 137 | 32,9 | 137 | 135 - 140 | 137 | 134 - 140 | 0,358 |
| Potássio (mEq/L) | 38 | 9,1 | 4,2 | 3,9 - 4,7 | 4,2 | 3,90 - 4,60 | 0,836 |

ECO- ecocardiograma; TFG- taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula CKD-EPI.

Os grupos de pacientes submetidos ou não ao ecocardiograma também apresentaram diversas semelhanças quanto às medicações que usavam à admissão, com exceção do uso de Beta-bloqueador e IECA, conforme tabela 12:

Tabela 12: Medicações utilizadas na admissão no grupo de pacientes com ECO e sem ECO

| Medicações | Ausentes | | Com ECO (N 283) | | Sem ECO (N 133) | | Valor de p |
|-----------------|----------|------|-----------------|------|-----------------|------|------------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| Beta-bloqueador | 47 | 11,2 | 116 | 45,8 | 76 | 57,1 | < 0,0001 |
| IECA | 48 | 11,5 | 144 | 56,9 | 84 | 62,1 | 0,004 |
| BRA | 48 | 11,5 | 34 | 13,4 | 9 | 6,7 | 0,161 |
| Espironolactona | 48 | 11,5 | 110 | 43,5 | 61 | 45,9 | 0,088 |
| Hidralazina | 48 | 11,5 | 13 | 5,1 | 7 | 5,3 | 0,710 |
| Nitrato | 47 | 11,2 | 41 | 16,2 | 28 | 21,0 | 0,070 |
| Digoxina | 48 | 11,5 | 86 | 34,0 | 41 | 30,8 | 0,756 |
| Furosemida | 48 | 11,5 | 164 | 64,8 | 81 | 81,0 | 0,609 |
| Tiazídico | 18 | 4,3 | 29 | 11,5 | 9 | 6,8 | 0,357 |
| Amiodarona | 48 | 11,5 | 13 | 5,1 | 9 | 6,8 | 0,313 |
| AAS | 47 | 11,2 | 88 | 34,6 | 46 | 34,5 | 0,322 |
| Warfarina | 45 | 10,8 | 59 | 23,3 | 30 | 22,5 | 0,659 |
| Estatina | 48 | 11,5 | 57 | 22,5 | 33 | 24,8 | 0,202 |

ECO – ecocardiograma; IECA- Inibidor da Enzima de Conversão de Angiotensina; BRA- Bloqueador da Receptor de Angiotensina.

7.7.2 Exclusão das internações com ECO e sem aferição da PSAP

Das 283 internações em que os pacientes realizaram ECO, 185 (65,4%) apresentavam registro da PSAP. Das 98 internações (34,6%) que não apresentavam registro dela, esta ausência foi atribuída a:

- ✓ ausência de regurgitação tricuspídea (RT) - 50 internações (51% da amostra das internações com ECO)
- ✓ ausência da informação de PSAP ou de RT no laudo - 15 internações (15,3% da amostra das internações com ECO);
- ✓ RT presente, porém sem dados de PSAP no laudo - 33 internações (33,7% das internações com ECO).

Os grupos com e sem informação sobre a PSAP também foram comparados conforme pode ser observados nas tabelas 13 a 17. Entre as comorbidades analisadas, DM foi menos prevalente naqueles em que foi medida a PSAP (25,1% x 41,2% p 0,005) conforme demonstrado na tabela 13. Dados clínicos e laboratoriais foram semelhantes entre os grupos com e sem PSAP (tabela 14).

Tabela 13: Características clínicas e comorbidades dos pacientes com e sem PSAP

| Variável | Ausentes | % | Com PSAP (N 185) | % | Sem PSAP (N 98) | % | Valor de p |
|--------------------------------|----------|-----|---------------------|------|--------------------|------|------------|
| Etiologia isquêmica | 7 | 2,4 | 63 | 35,0 | 43 | 44,8 | 0,111 |
| Internação prévia por IC | 0 | NA | 70 | 37,8 | 27 | 27,6 | 0,083 |
| Diabetes mellitus | 3 | 1 | 46 | 25,1 | 40 | 41,2 | 0,005 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 3 | 1 | 125 | 68,3 | 73 | 75,3 | 0,224 |
| Insuficiência renal crônica | 3 | 1 | 40 | 21,9 | 22 | 22,7 | 0,881 |
| AVE prévio | 3 | 1 | 9 | 4,9 | 7 | 7,2 | 0,430 |
| Tabagismo | 3 | 1 | 43 | 23,5 | 27 | 27,8 | 0,425 |
| Dislipidemia | 9 | 3,1 | 27 | 15,0 | 20 | 21,3 | 0,191 |
| DPOC | 3 | 1 | 16 | 8,7 | 10 | 10,3 | 0,667 |
| DCV | 3 | 1 | 14 | 7,7 | 7 | 7,2 | 1,000 |
| DVP | 3 | 1 | 8 | 4,4 | 9 | 9,3 | 0,102 |
| Obesidade | 11 | 3,8 | 5 | 2,8 | 2 | 2,1 | 1,000 |
| Fibrilação atrial | 0 | NA | 66 | 35,7 | 33 | 33,7 | 0,794 |

PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar; IC-insuficiência cardíaca; AVE- Acidente Vascular Encefálico; DCV- Doença Cerebrovascular; DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Tabela 14: Variáveis contínuas clínicas e laboratoriais admissionais dos pacientes com e sem PSAP

| Variáveis | Ausentes | | Com PSAP (185) | | Sem PSAP (98) | | Valor de p |
|------------------------------------|----------|------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|------------|
| | N | % | | | | | |
| Dados Clínicos | | | | | | | |
| Idade (anos) | 0 | NA | 62,76 | +/- 14,94 | 66,1 | +/- 13,81 | 0,062 |
| Sinais vitais admissionais | | | | | | | |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 1 | 0,4% | 120 | 110 – 133 | 130 | 110 - 142 | 0,070 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 1 | 0,4% | 78 | 60 – 90 | 80 | 70 - 90 | 0,122 |
| Frequência cardíaca (bpm) | 2 | 0,7% | 87,18 | +/- 18,66 | 86,19 | +/- 19,40 | 0,681 |
| Laboratório admissional | | | | | | | |
| Hematócrito (%) | 18 | 6,4% | 37,77 | +/- 6,59 | 38,63 | +/- 6,29 | 0,297 |
| Hemoglobina (mg/dL) | 19 | 6,7% | 12,50 | 10,95 - 13,82 | 12,85 | 11,20 – 14,00 | 0,565 |
| Ureia (mg/dL) | 12 | 4,2% | 48,00 | 34,00 – 82,00 | 54,00 | 36,50 – 70,00 | 0,758 |
| Creatinina (mg/dL) | 17 | 6,0% | 1,20 | 0,90 - 1,60 | 1,20 | 0,90 - 1,60 | 0,861 |
| TFG | 17 | 6,0% | 59,99 | +/- 33,13 | 58,73 | +/- 28,00 | 0,746 |
| Sódio (mEq/L) | 25 | 8,8% | 137,00 | 135,00 – 140,00 | 138,00 | 136,00 – 140,00 | 0,346 |
| Potássio (mEq/L) | 26 | 9,2% | 4,20 | 3,80 - 4,70 | 4,30 | 3,97 - 4,70 | 0,274 |

PSAP- pressão sistólica de artéria pulmonar; TFG- taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula CKD-EPI.

O uso da digoxina antes da internação foi mais frequente nos pacientes que apresentavam medida da PSAP (41,4% x 20,9% p 0,001) como descrito na tabela 15.

Tabela 15: Comparação entre as medicações em uso na admissão dos pacientes com e sem PSAP

| Medicações | Ausentes | | Com PSAP (N 185) | | sem PSAP (N 98) | | Valor de P |
|-----------------|----------|------|------------------|------|-----------------|------|------------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| Beta-bloqueador | 30 | 10,6 | 73 | 45,0 | 43 | 47,3 | 0,737 |
| IECA | 30 | 10,6 | 91 | 56,2 | 53 | 58,2 | 0,792 |
| BRA | 30 | 10,6 | 22 | 13,6 | 12 | 13,2 | 1,000 |
| Espironolactona | 30 | 10,6 | 73 | 45,1 | 37 | 40,7 | 0,512 |
| Hidralazina | 30 | 10,6 | 6 | 3,7 | 7 | 7,7 | 0,168 |
| Nitrato | 30 | 10,6 | 25 | 15,4 | 16 | 17,6 | 0,656 |
| Digoxina | 30 | 10,6 | 67 | 41,4 | 19 | 20,9 | 0,001 |
| Furosemida | 30 | 10,6 | 109 | 67,3 | 55 | 60,4 | 0,274 |
| Tiazídico | 30 | 10,6 | 15 | 9,3 | 14 | 15,4 | 0,142 |
| Amiodarona | 30 | 10,6 | 10 | 6,2 | 3 | 3,3 | 0,388 |
| AAS | 29 | 10,2 | 55 | 33,7 | 33 | 36,3 | 0,686 |
| Warfarina | 30 | 10,6 | 43 | 26,5 | 16 | 17,6 | 0,122 |
| Estatina | 30 | 10,6 | 32 | 19,8 | 25 | 27,5 | 0,158 |

PSAP- pressão sistólica da artéria pulmonar; IECA- Inibidor da Enzima de Conversão de Angiotensina; BRA- Bloqueador da Receptor de Angiotensina; AAS- ácido acetilsalicílico

De acordo com tabela 16, os pacientes foram comparados quanto às medicações prescritas na alta.

Tabela 16: Medicações prescritas na alta hospitalar dos pacientes com e sem PSAP

| Medicações | Ausentes | % | Com PSAP (N 185) | % | Sem PSAP (N 98) | % | Valor de p |
|-----------------|----------|-----|---------------------|------|--------------------|------|------------|
| Espironolactona | 8 | 2,8 | 108 | 60,0 | 44 | 46,3 | 0,030 |
| Beta-bloqueador | 8 | 2,8 | 132 | 73,0 | 62 | 63,3 | 0,163 |
| IECA | 8 | 2,8 | 109 | 60,6 | 69 | 72,6 | 0,048 |
| BRA | 8 | 2,8 | 23 | 12,8 | 10 | 10,5 | 0,698 |
| Furosemida | 8 | 2,8 | 132 | 75,0 | 64 | 67,4 | 0,178 |
| Tiazídico | 8 | 2,8 | 7 | 3,9 | 7 | 7,4 | 0,212 |
| Digoxina | 8 | 2,8 | 65 | 36,1 | 26 | 27,4 | 0,178 |
| Warfarina | 8 | 2,8 | 55 | 30,6 | 28 | 29,5 | 0,891 |
| Estatina | 8 | 2,8 | 51 | 28,3 | 38 | 40,0 | 0,049 |
| Hidralazina | 8 | 2,8 | 13 | 7,2 | 13 | 13,7 | 0,082 |
| Nitrato | 8 | 2,8 | 34 | 18,9 | 14 | 14,7 | 0,410 |
| Amiodarona | 8 | 2,8 | 19 | 10,3 | 8 | 8,4 | 0,673 |
| AAS | 8 | 2,8 | 72 | 40,0 | 51 | 53,7 | 0,030 |

PSAP- pressão sistólica de artéria pulmonar; IECA- Inibidor da Enzima de Conversão de Angiotensina; BRA- Bloqueador da Receptor de Angiotensina; AAS- ácido acetilsalicílico

Os grupos diferiram quanto à prescrição de AAS e de espironolactona na alta. Espironolactona foi mais prescrita para os pacientes com PSAP aferida (60% x 46,3% p 0,03) enquanto AAS foi menos prescrito para este grupo (40% x 53,7% p 0,03) conforme dados da tabela 16.

As variáveis ecocardiográficas são apresentadas na tabela 17. O grupo com PSAP aferida apresentou tamanho maior de átrio esquerdo (47mm x 43mm, $p < 0,001$), maior prevalência de disfunção diastólica graus II ou III (56% x 32 %, $p 0,011$), IM e IT moderadas a grave (62,9% x 30,8% $p 0,0001$ e 57,5% x 11% $p 0,002$).

Tabela 17: Variáveis ecocardiográficas da amostra com ECO dos pacientes com e sem PSAP

| | Ausentes | | Com PSAP (185) | Sem PSAP (98) | Valor de p |
|---|----------|--------|-------------------|------------------|--------------------|
| | N | % | | | |
| Diâmetro do átrio esquerdo (mm) | 27 | 9,54% | 47,0 (42,70 - 52) | 43,0 (38 - 48) | < 0,0001 |
| Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (mm) | 22 | 7,77% | 48,4 +/- 13,92 | 46,1 +/- 12,41 | 0,279 |
| Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm) | 23 | 8,13% | 59,7 +/- 11,98 | 58,9 +/- 9,77 | 0,645 |
| Septo (mm) | 25 | 8,83% | 10,0 (9 - 11) | 11,0 (8,75 - 12) | 0,171 |
| Parede posterior (mm) | 27 | 9,54% | 10,0 (9 - 11) | 10,0 (9 - 12) | 0,350 |
| Fração de ejeção de VE (%) | 32 | 11,31% | 34% 26 - 47% | 38% 30 - 55% | 0,096 |
| Disfunção sistólica moderada a grave de VE | 8 | 2,8% | 136 76,4% | 67 69,1% | 0,161 |
| Disfunção sistólica moderada a grave de VD | 47 | 16,6% | 64 39,5% | 15 20,3% | 0,002 |
| Função diastólica pseudonormal ou restritiva | 37 | 13,1% | 42 56,0% | 17 32,1% | 0,011 |
| Insuficiência mitral moderada a grave | 15 | 5,3% | 110 62,9% | 28 30,8% | 0,0001 |
| Insuficiência tricúspide moderada a grave | 23 | 8,1% | 100 57,5% | 9 11,0% | <0,0001 |

PSAP- pressão sistólica de artéria pulmonar; VE- ventrículo esquerdo; VD- ventrículo direito

8 DISCUSSÃO

8.1 A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

Apesar da importância da IC, há poucos estudos na literatura a respeito dos pacientes que morrem após uma internação causada por ICD e os fatores contribuintes para esse desfecho. Quando fator em análise é a PSAP o número é menor ainda. A maior parte dos estudos encontrados avaliando o papel prognóstico da PSAP, conforme visto no quadro 4, são de coortes ambulatoriais, reforçando a relevância do presente estudo.

8.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

Embora pequena, a população do estudo é comparável com a de outros registros de IC e com outros ensaios que avaliaram a associação entre PSAP e desfechos adversos na ICD.

Ao compararmos a população do presente estudo com o I Registro Nacional de Insuficiência Cardíaca, encontramos amostras com médias de idade semelhantes (61 x 64 anos), alta prevalência de HAS em ambos os grupos (67,6% x 70,8%) e frequências semelhantes de pacientes portadores de FA (30% X 27,3%). A mediana de FE do estudo atual foi inferior à média encontrada no BREATHE (31%, 24-37,75% x 38,8% +/-26,5%), o que pode ser atribuído à exclusão dos pacientes com ICFEP da amostra. Vale ressaltar ainda a menor proporção de pacientes com ICFEP entre aqueles admitidos com ICD no HUCFF frente à população incluída no BREATHE (18% x 42%). A natureza retrospectiva

do estudo deve ter contribuído para este fato pois pacientes admitidos com ICFEP em enfermarias que não as da cardiologia podem não ter recebido este diagnóstico.

A mediana do tempo de internação de 17 dias (10-25,5) foi relativamente alta, talvez pela espera para a realização do exame ecocardiográfico. A mediana para a realização do ECO foi de 6 dias (3-9), o que pode ter influenciado na medida da PSAP, já que após seis dias de tratamento diurético espera-se que os pacientes estejam menos congestionados, com menor pressão em átrio direito e menor distensão da veia cava inferior.

A maioria da população (79%) apresentava disfunção sistólica grave revelando um universo de extrema gravidade semelhante aos estudos de Kalogeropoulos et al. (2014) e de Miller; Mahoney e Henrique-Sarano (2014). Estes estudaram somente pacientes com ICFER e as médias da FE encontradas foram de 35% e 29%, respectivamente. No entanto, ressalta-se que os dados destas pesquisas foram obtidos a partir de populações ambulatoriais, diferente da nossa que utilizou uma população constituída de doentes internados, o que se revela como um diferencial do estudo atual.

É interessante notar que, apesar de ser uma população de extrema gravidade, poucos pacientes foram medicados com drogas inotrópicas (5,4%) e vasodilatadores endovenosos (12,2%) semelhantemente ao encontrado no estudo BREATHE (6,6% e 13,6% respectivamente). Ao receberem alta hospitalar, os pacientes estavam bem medicados com alto uso de drogas modificadoras de mortalidade como beta-bloqueador (76,2%), IECA ou BRA (74,6%) e espironolactona (64,6%), superior até ao mostrado em estudos internacionais (GISLASON et al., 2007).

Pode-se observar também relativa semelhança das taxas de mortalidade da presente população (54%) com aquelas obtidas por Szejkowski (2012), que foi de 55,1%

num período de 2,8 anos e de Bursi et al. (2012), que apresentou mortalidade pós-alta de 46,6% em 2,7 anos, reforçando os achados atuais.

8.3 PREDITORES DE MORTALIDADE GLOBAL

Ao se comparar os preditores independentes de mortalidade global após a alta, encontrados neste estudo (PSAP, uso de AAS, ausência de beta-bloq na alta e tempo de internação), não se observa consenso com aqueles apresentados em outros que compuseram a revisão da literatura.

Barreto, em 2008, ao estudar uma população de um hospital terciário paulistano, identificou disfunção renal à admissão e hipotensão como fatores preditores de mortalidade global após a alta hospitalar por ICD Sales, em 2011, também encontrou associação entre mortalidade global após a alta e hipotensão e ureia elevada à admissão, além de idade e presença de FA. Ela estudou uma fração do banco de dados que deu origem à coorte do atual estudo, porém não excluiu os pacientes sem ECO e aqueles sem aferição da PSAP, o que poderia justificar a associação encontrada com PSAP no presente estudo. Também não testou associação entre AAS e mortalidade após a alta. Tempo de internação e o não uso de beta-bloqueador na alta estiveram associados a maior mortalidade após a alta no modelo univariado mas não no multivariado. Em contrapartida PAS, idade e FA estiveram associadas com mortalidade global após a alta no presente estudo, mas não na análise multivariada.

A população do estudo atual também apresentou preditores ecocardiográficos de mortalidade na análise univariada semelhantes em relação aos estudos internacionais citados, como o aumento atrial esquerdo, conforme observado por seus autores (MILLER;

MAHONEY; HENRIQUE-SARANO, 2014; KALOUGEROPOULOS et al., 2014; CHOUDARY; JANKOWICH; WU, 2014; e BURSI et al., 2012).

Ressalta-se também a presença do beta-bloqueador como fator protetor na presente população. De acordo com as diretrizes atuais de IC – Bochi et al.(2012)- salvo contra-indicações, todos os pacientes portadores de IC devem ter, em sua prescrição de internação e de alta beta-bloqueador- fator modificador de mortalidade a curto e longo prazos. Fato semelhante foi encontrado no estudo de Szwejkowski et al., (2012) que também identificou essa classe de medicação como fator protetor: quando prescrito na alta esteve associado a melhores desfechos.

Dado curioso foi a prescrição de AAS apresentando-se como associação independente de mortalidade global após a alta. Tal correlação não foi encontrada em nenhum outro estudo. A suspeita que esta associação fosse fruto de um viés de confundimento para etiologia isquêmica foi descartada após testar-se novamente o modelo com a inclusão desta variável. São necessárias mais análises para melhor compreender o significado desta associação.

8.4 ASSOCIAÇÃO DA PSAP COM OS DESFECHOS PÓS-ALTA

8.4.1 PSAP contínua

A PSAP esteve associada, como variável contínua, aos desfechos mortalidade global, reinternação por ICD e desfecho composto morte ou reinternação por ICD, porém não esteve relacionada à morte por doenças do aparelho circulatório.

Os achados do presente estudo referentes ao aumento da mortalidade global são semelhantes aos dos estudos feitos por Miller; Mahoney; Henrique-Sarano (2014); Bursi et al. (2012); Szwejkowski et al. (2012); Thibaud (2014); Choudary; Jankowich; Wu (2014) em que a PSAP foi usada como variável contínua e revelou o aumento da predição de óbitos independente das comorbidades.

A HP, na IC, sugere presença de doença mais avançada, contribuindo para maiores pressões atriais esquerda, resultando em maiores PSAPs por mecanismo passivo ou por aumento no remodelamento vascular (CHOUDARY, JANKOWICH; WU, 2014). Assim, aqueles que morrem mais são os que possuem maiores PSAPs. Além disso, o mecanismo fisiopatológico descrito anteriormente faz com que os pacientes fiquem mais tempo internados para compensação da IC por meio de diuréticos, vasodilatadores e/ou inotrópicos, dependendo do modelo fisiopatológico da IC.

A PSAP avaliada como variável contínua também esteve associada à readmissão por ICD no HUCFF, mortalidade global em 24 meses e desfecho composto readmissão ou morte no presente estudo.

8.4.2 Ponto de corte da PSAP

Não foi identificado um consenso entre os estudos revisados quanto ao valor da PSAP na determinação da HP. Portanto, optou-se por determinar este valor através da análise da curva ROC para óbito em 6, 12 e 24 meses. O valor de 45 mmHg apresentou o melhor conjunto de sensibilidade e especificidade para os três períodos.

O ponto de corte encontrado só foi semelhante ao de Miller et al. (2014) que também dicotomizou a PSAP em 45mmHg, mas notou desfechos piores a partir de

48mmHg. Também Kalogeropoulos et al. (2014) dicotomizou a amostra com 48mmHg notando, com tal medida, taxas maiores de mortalidade global e de reinternação. A PSAP foi classificada por Bursi et al. (2012), como normal até 35mmHg e a mesma dividiu a amostra em “tertis”, identificando piores desfechos (mortalidade global) a partir de 41mmHg.

Damy et al., em 2010, não esclareceu como fez para chegar ao ponto de corte de 35mmHg. Apenas citou a divisão dos pacientes em “quartis” e salientou que aqueles portadores de PSAP>35mmHg apresentavam piores desfechos. Bursi et al., em 2012, dividiu a população em “tertis” e citou a utilização do modelo estatístico “*net reclassification improvement*” para categorizar os pacientes nestes tertis, ressaltando o valor de 35mmHg como determinante para a presença de hipertensão pulmonar. Já Choudary; Jankowich; Wu (2014) citaram a realização da curva ROC mas não revelou os valores de sensibilidade e especificidade para tal, utilizando o valor de 33mmHg para determinar HP.

Miller; Mahoney; Henrique- Sarano (2014) basearam-se nos estudos de: GHIO et al., 2001; MILLER et al., 2011; RISTOW et al., 2007 e GUAZZI; BOURLAG, 2012 para fixar o valor de 45mmHg para determinar a HP. Por fim, Kalougeropoulos et al. (2014) utilizaram um parâmetro baseado em “*splines*” (sistema de modelagem geométrica) aplicando-se o ponto de corte de 36mmHg.

Embora a área sob a curva (AUC) ROC no presente estudo tenha sido pequena (0,61) deve-se lembrar que ela se refere a um único preditor de mortalidade e não a um modelo. A maioria dos artigos revisados não cita o valor da AUC ROC obtida para determinar a PSAP não sendo possível comparar a performance dos diferentes pontos de corte de cada estudo.

Não podemos esperar que uma única variável ou mesmo um modelo simples possa ser capaz de prever prognóstico na IC, síndrome complexa com múltiplas variáveis clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas envolvidas em seu prognóstico a longo prazo. O *Seattle Heart Failure Model* é uma ferramenta validada para avaliar o prognóstico de coortes ambulatoriais de pacientes com IC e incluiu 15 variáveis prognósticas, obtendo um AUC ROC de 0,73. Quando aplicados à mesma população que validou o modelo de Seattle, o Escore ADHERE e o Modelo de Toronto apresentaram áreas sob a curva ROC de 0,59 e 0,66 respectivamente (LEVY et al., 2006).

8.4.3 PSAP dicotomizada

PSAP analisada como variável categórica não apresentou a mesma força de associação com os desfechos após a alta hospitalar. Este aspecto foi destoante dos estudos discutidos na revisão de literatura, pois os mesmos revelaram que a PSAP também foi preditora de risco quando dicotomizada revelando piores desfechos com maiores valores de PSAP (BURSI et al., 2012; SZWEJKOWSKI et al., 2014; KALOGEROPOULOS et al., 2014; MILLER; MAHONEY; HENRIQUE-SARANO 2014 e CHOUDARY; JANKOWUICH; WU, 2014).

No entanto, ressalta-se que o formato das curvas de sobrevida com a PSAP dicotomizada sugerem um comportamento distinto dos dois grupos, com maior mortalidade no grupo com PSAP > 45 mmHg, sendo similares às dos demais os estudos, reforçando a validade dos achados da amostra atual.

Este fato também pode ser observado ao comparar-se a frequência dos desfechos em 24 meses entre os dois grupos. O grupo com PSAP > 45mmHg reinternou mais,

morreu mais e apresentou maiores taxas de desfecho composto que o grupo com PSAP < 45mmHg conforme demonstrado na tabela 18.

A falta de significância estatística quando utilizado o teste de Log Rank para comparar a sobrevida livre de cada um dos 4 desfechos entre os grupos com PSAP maior e menor que 45 mmHg pode ser atribuída à amostra menor do presente estudo em comparação aos demais.

8.5 ANÁLISE DOS PACIENTES EXCLUÍDOS DA AMOSTRA

De acordo com o fluxograma apresentado em capítulo anterior, inicialmente foi feita uma comparação entre as internações com e sem ECO, mostrando-se que elas eram semelhantes entre si quando avaliadas quanto às variáveis demográficas, comorbidades e exames de admissão. No entanto, com relação ao tratamento prévio, houve diferença em relação aos pacientes: aqueles em que não foi feito o exame possuíam maiores taxas de uso de beta-bloqueador e de IECA. Esse dado talvez possa ser explicado pelo fato de que os indivíduos em uso de terapêutica plena para IC deveriam estar em seguimento no ambulatório de IC do HUCFF, provavelmente com ecocardiogramas seriados e recentes, diminuindo a necessidade imediata deste exame à admissão, dentro de um contexto de dificuldades logísticas para execução deste exame em todos os casos de ICD, como preconizado pelas diretrizes. Já os pacientes sem tratamento otimizado, provavelmente sem definição prévia do diagnóstico ou etiologia da IC mereciam a realização imediata do ECO à internação.

Pacientes com medida de PSAP foram admitidos com maiores taxas de uso de digoxina. Pensa-se que tal diferença foi devida à gravidade da doença, maior

remodelamento atrial e dificuldade de controle de frequência só com beta-bloqueadores ou pela ausência, inadequada, da prescrição destes últimos.

Notou-se também, no grupo com medida de PSAP que, na prescrição de alta havia, com maior frequência, a presença de espironolactona e de AAS. O diurético poupador de potássio, provavelmente devido a presença de doentes com CF III-IV, de maior gravidade, e /ou necessitando de ajuste volêmico com o uso deste diurético.

Outro achado a que se deve chamar a atenção na coorte do estudo é o fato de, na comparação entre os grupos com e sem PSAP aferida, ter ocorrido diferença quanto à gravidade da IM e da disfunção diastólica, estas mais frequentes nos doentes com PSAP aferida, o que pode ser devido à doença mais avançada destes, corroborando com tais alterações consequentes de remodelamento ventricular. A HP devido à disfunção cardíaca é consequência fisiológica de outras múltiplas alterações hemodinâmicas que incluem, não somente, disfunção ventricular esquerda, mas também gravidade da regurgitação mitral funcional e da disfunção diastólica (MILLER; MAHONEY; HENRIQUE-SARANO, 2014).

Devido à esse fato, acaba-se por selecionar pacientes mais graves, já que neste perfil de doentes é mais fácil a aquisição da PSAP quando comparados àqueles sem PSAP. Tal fato pode ser justificado por uma limitação do método ecocardiográfico ou mesmo uma subutilização de dados importantes não relatados de maneira uniforme por todos os técnicos. No entanto, mesmo com as diferenças apresentadas, procurou-se minimizar a heterogeneidade dos pacientes permitindo a análise final das 150 internações.

Os estudos de Kalogeropoulos et al., (2014) e de Bursi et al., (2012) também citaram a exclusão dos pacientes sem medida de PSAP por ausência de regurgitação

tricúspide. No entanto, a sobrevida desses doentes sem medida de PSAP não foi significativamente diferente daqueles com PSAP. Na presente amostra, dos 283 pacientes com ecocardiograma 50 (17%) não possuíam registro de PSAP por ausência de regurgitação tricúspide. O estudo de Kalogeropoulos et al. encontrou um percentual de 12% e o de Bursi et al., de 9%.

Os outros motivos para a ausência de documentação da RT- ausência de informação, ou RT presente sem a informação da medida da PSAP foram limitações não citadas em todos os estudos.

Em 49% dos pacientes em que a medida seria possível pela presença de RT, ela foi omitida ou negligenciada, apesar de já ter sido descrita a sua importância na estimativa de pressões de enchimento de VD, com boa acurácia clínica quando avaliada ao ecocardiograma, em comparação ao valor avaliado pelo padrão ouro (cateterismo direito YOCK; POPP 1984; ZHANG et al., 2010; RUDSKI et al., 2010; ALMEIDA JUNIOR et al., 2012).

Podemos sugerir, com a divulgação dos dados deste estudo, a necessidade de efetiva padronização da realização da medida de PSAP em cada serviço de ecocardiografia e da sensibilização dos técnicos que realizam o exame a buscarem de forma mais ativa o valor fidedigno deste dado, considerando-se o potencial desta medida como marcador prognóstico nesta população de extrema gravidade clínica.

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo que ora se apresenta teve em seu percurso algumas limitações, entre as quais se destacam:

- ✓ O estudo realizado foi retrospectivo, baseado em levantamento de prontuários.
- ✓ Um grande número de pacientes da amostra inicial não foi submetido à ECO, reduzindo a amostra disponível para análise. Porém, conforme exposto anteriormente, os grupos com e sem ECO eram muito semelhantes entre si não comprometendo a análise.
- ✓ Não uniformidade quanto à data de execução do ecocardiograma com uma mediana de seis dias. Pacientes mais próximos a alta poderiam estar mais ajustados do ponto-de-vista volêmico e com menores valores de PSAP, assim como aqueles em que o exame foi feito nos primeiros momentos da admissão provavelmente estariam com maiores valores de PSAP;
- ✓ Não foi realizada uma avaliação da acurácia da aferição da PSAP, nem da reprodutibilidade da mesma, pois o mesmo seria impossível em um estudo retrospectivo. A revisão da literatura sugere uma boa acurácia da medida da PSAP ao ECO quando comparada à medida pelo cateter de Swan Ganz.
- ✓ Não houve padronização quanto a aferição da PSAP dos pacientes com FA por tratar-se de um estudo retrospectivo.
- ✓ A exclusão de internações em que não havia descrição do valor da PSAP ao ECO gerou um viés de seleção, fazendo com que esta análise fosse direcionada aos pacientes mais graves admitidos por ICD. No entanto, a ausência de informações a respeito da medida da PSAP pode ser uma limitação do método (ausência de regurgitação tricúspide) e não um problema particular deste estudo.

10 CONCLUSÕES

Após análise dos dados levantados e com base no referencial teórico utilizado foi possível chegar a algumas conclusões que estão expostas a seguir:

A pressão sistólica da artéria pulmonar avaliada pelo ecocardiograma durante internação por insuficiência cardíaca descompensada, esteve associada de forma independente à mortalidade global após a alta hospitalar, quando analisada como variável contínua.

A análise univariada, também revelou associação da PSAP contínua com reinternação por IC no HUCFF e o desfecho composto morte ou reinternação por IC. Não houve associação com morte por causas cardiovasculares.

Não se observou associação de PSAP com nenhum dos quatro desfechos quando utilizado o ponto de corte de 45 mmHg de PSAP para determinar a presença ou ausência de hipertensão pulmonar.

REFERENCIAS:

- ALBUQUERQUE, D.C. et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca- Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. **Arq. Bras. Cardiol** 2014; vol 104:6: 433-442.
- ALMEIDA JUNIOR, G.L. et al. Avaliação Hemodinâmica na Insuficiência Cardíaca: Papel do Exame Físico e dos Métodos Não-Invasivos. **Arq Bras Cardiol** 2012; 98(1): e15-e21.
- ADAMS, Jr. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). **Am Heart J** 2005;149:209-16.
- BANDEIRA, M.L.S. **ANÁLISE DO PERFIL ETIOLÓGICO, DADOS CLÍNICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO**. Dissertação (Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2013.
- BARRETO, A.C.P. et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca – índices ainda alarmantes. **Arq Bras Cardiol** 2008; 91(5):335 – 341.
- BOCCHI, E.A., et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arq Bras Cardiol** 2012; 98 (1 supl. 1): 1-33.
- BOCCHI, E.A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia.III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol** 2009; 93(1 supl.1):1-71.
- BURSI, F. et al. Pulmonary Pressures and Death in Heart Failure: A Community Study. **J Am Coll Cardiol** 2012 January 17; 59 (3): 222-231.
- BRAUNWALD E; COLUCCI WS. Braunwald's Heart Disease. **A Textbook of Cardiovascular Medicine** . Tenth Edition . Single volume. Elsevier 2015.

- CHOUDARY, G. JANKOWICH, M. WU, W.C. Elevated Pulmonary Artery Systolic Pressure Predicts Heart Failure Admissions in African Americans Jackson Heart Study. **Circ Heart Fail.** 2014;7: 558-564.
- DAMY, T. et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J.** 2010; 31: 2280-90.
- DATASUS. Departamento de Informática do SUS. **Banco de Dados.** Disponível em < <http://datasus.saude.gov.br/sistema-integrado-de-informatizacao-de-ambiente-hospitalar/banco-de-dados>> Acesso em: 10 nov 2015.
- DINI, F.L. et al. Is a totally non-invasive assessment of the hemodynamic profile possible in patients with chronic heart failure? **Ital Heart J** 2000; 1: 1395-403.
- FARMAKIS, D. et al. In-hospital management of acute heart failure: Practical recommendations and future perspectives. *International Journal of Cardiology* 201 (2015) 231-236.
- FELKER, G.M. et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure (OPTIME - CHF). **J Cardiac Fail.** 2004, (6) :10, pp 460 – 6.
- FONAROW, G.C. et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. **JAMA.** 2005 Feb; 293 (5): 572-80.
- GALIÉ, N. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493 – 2537.
- GALIÉ, N. et al., 2015 ESC/ ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **Eur Respir J.** 2015 Dec;46(6):1855-6.
- GEORGIOPOULOU, V.V. et al. Left Ventricular Dysfunction With Pulmonary Hypertension. Part 1: Epidemiology, Pathophysiology, and Definitions. **Circ Heart Fail.** 2013; 6:344-354.
- GHIO, S. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol.** 2001;37:183–188.

- GISLASON, G.H. et al. et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. **Circulation**. 2007;116(7):737-44.
- GRIGIONI, F. et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in patients with heart failure. **J Heart Lung Transplant**. 2006; 25: 1241-6.
- GRIPP, E.A. **Preditores Ecocardiográficos de Mortalidade Hospitalar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada: Valor Adicional ao Escore ADHERE**. Dissertação (Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2012.
- GRIPP, E. A. et al. Os resultados dos registros internacionais de insuficiência cardíaca descompensada se aplicam aos pacientes brasileiros? **Revista da SOCERJ**, v. 22, n. 3, p. 165-169, 2009.
- GUAZZI, M. BOURLAUG, B.A. Pulmonary Hypertension Due Left Heart Disease. **Circulation**. 2012; 126: 975-990.
- JANDA, S. et al. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Heart** 2011; 97:612-622.
- KJAERGAARD, J. et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. **Am J Cardiol**; 2010: 99:1146-50.
- KALOGEROPOULOS, A.P. et al. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Artery Systolic Pressure and Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients. **J Am Heart Assoc**. 2014 feb 3; 3 (1).
- KALOGEROPOULOS, A.P. et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in Patients With Advanced Heart Failure. **JACC** vol 53, N°4, 2009: 334-42.
- LEE, D.S. et al. Predicting Mortality among patients Hospitalized for heart failure (EFFECT): derivation and validation of a clinical model. **JAMA** 2003; (19): vol.290, pp 2581 – 7.
- LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. **Annals of Internal Medicine**, v. 130, p. 461-470, 1999.
- LEVY, W.C. et al. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. **Circulation**. 2006; 113: 1424-1433.

- MCKENNA, W.J. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. **Circulation**, v. 93, p. 841-842, 1996.
- MILAN, A. MAGNINO, C. VEGLIO, F. Echocardiographic Indexes for the Non-Invasive Evaluation of Pulmonary Hemodynamics. **Journal of the American Society of Echocardiography**. March 2010:
- MILLER, W.L. et al. Contribution of ventricular diastolic dysfunction to pulmonary hypertension complicating chronic systolic heart failure. **J AM COLL CARDIOL. Cardiovasc Imaging**. 2011; 4: 946-954.
- MILLER, W. MAHONEY, D.W. ENRIQUE- SARANO, M. Quantitative Doppler-Echocardiographic Imaging and Clinical Outcomes with Left Ventricular Dysfunction-Independent Effect of Pulmonary Hypertension. **Circ Cardiovasc Imaging** 2014; 7: 330-336.
- MONTERA, M.W. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. **Arq Bras Cardiol**.2009;93(3 supl.3):1-65.
- NAGUEH, S.F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **J Am Soc Echo** 2009; 22: 107-133.
- O'CONNOR, C.M. et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: An analysis from the Organized Program to Initiate lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure(OPTIMIZE – HF). **Am Heart J** 2008; 156; 662 – 73.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**. 10. rev. Tradução: Centro colaborador da OMS para classificação de doenças em português. São Paulo: EDUSP, 1993, v. 1.
- PALOMBINI, V. et al Determinação de Parâmetros Hemodinâmicos através do Ecocardiograma Bidimensional com Doppler: Ferramenta para Busca de Otimização Terapêutica em Pacientes Ambulatoriais com Insuficiência Cardíaca Congestiva. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**- volume 84, nº4, Abril 2005: 351-357.

- PAPANIMITRIU, L. et al. Echocardiography in Acute Heart Failure: Current Perspectives. **Journal of Cardiac Failure** 2016 Jan; 22 (1) 82-94.
- RISTOW, B. et al. Elevated pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography predicts rehospitalization for heart failure and mortality in ambulatory stable coronary disease: the Heart and Soul Study. **J Am Coll Cardiol.** 2007; 49: 43-49.
- ROSENKRANZ, S. et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. **Eur Heart J.** 2015 Oct 27:1-15.
- RUDSKI, L.G et al. Guidelines for the Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Cardiology, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography.** 2010; 23 (7): 685-713.
- SALES ALF. **Evolução após a alta hospitalar de 368 pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada: análise das taxas e dos preditores de mortalidade e rehospitalização.** Dissertação (Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina) Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2011.
- SBANO, J.C.N. et al. Papel da ecocardiografia na avaliação da hipertensão arterial pulmonar. **J Bras de Pneumologia;** 30 (1) 78-86, jan-fev 2004.
- SPINETI, P.P.M. et al. Acurácia do relacionamento probabilístico de registros na identificação de óbitos em uma coorte de pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada. **Cad Saúde Pública** 2016; 32 (1): e00097415.
- SWEEDBERG, K.L, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005). **European Heart Journal**, v. 26, p. 1115- 1140, 2005.
- SZWEJKOWSKI, B.R. et al. Pulmonary hypertension predicts all cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. **European Journal of Heart Failure** (2012) 14, 162-167.
- TOKATLI, A. et al. Discharge risk scoring method for predicting mortality in hospitalized chronic heart failure patients with severe systolic dysfunction. **Acta Cardiol.** 2015 Aug; 70 (4): 442-9.

- YANCY, C.W. FONAROW, C.G. Quality of care and outcomes in acute decompensated heart failure: The ADHERE registry. **Curr Heart Fail Rep.** 2004; 1(3):121 – 8.
- YOCK, .P.G. POPP, R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. **Circulation** 1984; 70:657-62.
- ZHANG, R.F. et al. Diagnostic value of transthoracic Doppler echocardiography in pulmonary hypertension: a metanalysis. **Am of Hypert** 2010 Dec; 23 (12)1261-64.

ANEXO 1- FICHA DE COLETA GERAL DOS DADOS

BANCO DE DADOS PROSPECTIVO CLÍNICA IC – HUCFF / UFRJ

Nome: _____

Endereço: _____

Prontuário: _____ Tel 1: _____ Tel 2: _____

Escolaridade: _____ Renda: _____

Local de internação: _____ Data de internação: _____ Data alta: _____

Tempo de internação: _____

Sexo () M () F Idade: _____

Tipo IC () Sistólica () Diastólica () Sem função

Isquêmica () Sim () Não **CAT** () Sim () Não

Etiologia

isquêmica hipertensiva valvular alcoólica miocardite

quimioterapia congênita idiopática periparto Chagas familiar outra

Causa descompensação

Desconhecida não aderência tto infecção que infecção? _____

arritmia hipertensão antiinflamatório antagonista cálcio insuf. coron. aguda

beta bloq Intox digit outra _____

Tempo de IC em meses: _____

Internação prévia por IC: () Sim () Não

Co-morbidades: HAS DM DPOC IRC DCV DVP AVE EI

RVM PTCA TABAGISMO DISLIPIDEMIA FIB..ATRIAL ETILISMO

Outros _____

Mod Hemod: () congestão () congestão + baixo débito () baixo débito s/ congestão

PAs = PAd = FC = B3 Altura =

Peso () Sim () Não **Peso inicial =** **Peso final =**

Vacina () Sim () Não **Data vacina** ___/___/___

Medicações na **ADMISSÃO** (o que o paciente vinha em uso):

Beta-bloqueador () Sim () Não Foi suspenso na admissão () Sim () Não

Causa da suspensão _____

IECA BRA Espirano Hidralazina Nitrato Digoxina

Furosemda Tiazídico Amiodarona AAS Warfarina Estatina

Exames na **ADMISSÃO**:

Ht Hb Uréia Creatinina Sódio Potássio

Durante a Internação: Maior Creatinina: Maior Uréia:

Exames na **ALTA**:

Ht Hb Uréia Creatinina Sódio Potássio

ECG: Sinusal Fibrilação Atrial Flutter Outro

Extra-sístolia: Ausente EV isolada EV multiforme EV pareada TVNS

BRE () Sim () Não

Marcapasso () Sim () Não **Tipo** VVI DDD Biventricular (ressincronizador)

CDI () Sim () Não

Zona elétrica inativa () Sim () Não **ECG outro:** _____

RX Tórax na admissão: () congestão () ICT > 0,5

ECO na internação: () Sim () Não **Data ECO:** ___/___/___

Função ao ECO: Normal **Disfunção** () Leve () Moderada () Grave

F.Ejeção: ___ VEd ___ VEs ___ AE ___ SIV ___ PP ___ PsAP ___

Insuf Mitral: Ausente Leve Moderada Grave

Insuf tricúspide Ausente Leve Moderada Grave

Diástole

Normal Avaliação prejudicada

Déficit de relaxamento Pseudonormal

Restritivo não especificado Restritivo reversível Restritivo irreversível

Dissincronismo () Sim () Não **Crítérios:** A DEFINIR

Fção VD Normal Leve Moderada Grave Não especificada Não avaliada
Complicação () Sim () Não Qual: _____

Evolução: () Alta () Óbito

Causa Óbito: _____

Medicações utilizadas para compensação:

Dobutamina Cedilanide Vasodilatador EV () não () NTG () NTP

Furosemida () não () somente VO () venoso intermitente () infusão contínua

Tiazídico Heparina () não () profilática () plena

Medicações prescritas na alta hospitalar:

Espironolactona Furosemida Tiazídico Digoxina Warfarina Estatina

Hidralazina Nitrato Amiodarona AAS Outra _____

Beta bloqueador () sim () não **Contra-indicação** () Sim () Não

Qual Contra-indicação? _____

| | | | | | |
|------------|------------|------------|----------|-------------|-------|
| Carvedilol | Metoprolol | Bisoprolol | Atenolol | Propranolol | Outro |
| Mg | | | | | |

IECA () sim () não

| | | |
|-----------|-----------|---------|
| Captopril | Enalapril | Outro - |
| Mg | | |

BRA () sim () não

| | | | |
|----------|-------------|-----------|---------|
| Losartan | Candesartan | Ibesartan | Outro - |
| Mg | | | |

IC () confirmada () sem IC () IC compensada () IC descompensada

Óbito evolutivo () sim () não

Óbito tempo _____

Re-internação Não Sim **Tempo** _____ **Reint IC** Não Sim **Outros** _____

Ambul. Alta: () Cardio () IC () CM Médico : _____



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:

Alice Helena Dutra Violante
Médico - Prof. Associado

Secretário:

Zuzmara Rodrigues da Silva
Professor

Membros Titulares:

Beatriz Maria Alasia de Herédia
Antropólogo - Prof. Associado

Carlos Henrique Fernandes Castelpoggi
Médico - Especialista

Eliza Regina Ambrosio
Assistente Social - Mestre

Helena Warynsky
Representante dos Usuários

Lúcia da Conceição de Araújo Marques
Enfermeiro - Mestre

Marco Antonio Alves Brasil
Médico - Professor Adjunto

Mário Teófilo Antonio
Farmacológico - Especialista

Nunitimar Conceição Fernandes
Médico - Prof. Adjunto

Paulo Feijó Barroso
Médico - Prof. Assistente

Roberto Coury Pedrosa
Médico - Doutor

Membros Suplentes:

Anna Paola Trindade Rocha Pierucci
Nutricionista - Professor Auxiliar

Beatriz Moritz Tropé
Médico - Doutora

Carlos Alberto Guimarães
Médico - Prof. Associado

Cecília de Assis Marinusso
Jornalismo

Lucia Helena Luiza Vieira Amin
Biólogo - Mestre

Maria Benedete Tavares Soares
Representante dos Usuários

Maria da Conceição Lopes Buarque
Assistente Social

Mariângela Oliveira da Silva
Enfermeiro

Michel Jean-Marie Thiolliant
Sociólogo - Prof. Adjunto

Nathalia Henrique Silva Canabó
Médico - Professor Adjunto

Renan Moritz Vamier Rodrigues Almeida
Engenheiro - Professor Adjunto

Rui Haddad
Médico - Prof. Adjunto

CEP - MEMO - n.º 548/09

Rio de Janeiro, 09 de julho de 2009.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Prof. Sergio Salles Xavier

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa páginas 001 a 020 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 065/09 - CEP

Título: "Insuficiência Cardíaca Descompensada (IC): Análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade da abordagem diagnóstica e terapêutica."

Pesquisador (a) responsável: Prof. Sergio Salles Xavier

Data de apreciação do parecer: 09/07/2009

Parecer: "APROVADO."

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 09/01/2009, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP

APÊNDICE

SUBMISSÃO DO ARTIGO AO “Arquivos Brasileiros de Cardiologia”

Manuscript Number/Número do Artigo: 7635 Version Number/Número da Versão: 1

Página de título

Título: Hipertensão pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: impacto na mortalidade após a alta hospitalar.

Title: Pulmonary hypertension in patients with decompensated heart failure: impact on mortality after hospital discharge.

Título resumido: Impacto da hipertensão pulmonar na ICD

Descritores: Insuficiência cardíaca, Hipertensão Pulmonar, Ecocardiografia, Mortalidade, Readmissão hospitalar.

Keywords: Heart failure, Pulmonary hypertension, Echocardiography, Mortality, Patient readmission.

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca(IC) é um grave problema de saúde pública, responsável por elevado número hospitalizações alto custo. A pressão sistólica de artéria pulmonar(PSAP) está associada a pior evolução hospitalar em pacientes admitidos por insuficiência cardíaca descompensada (ICD). Seu papel na predição de eventos após a alta hospitalar é incerto.

Objetivos: Avaliar o impacto da PSAP nos desfechos: readmissão por IC, mortalidade global, mortalidade cardiovascular e morte ou readmissão por ICD em 24 meses após uma internação por ICD.

Métodos: Estudo de coorte, retrospectivo de internações por ICD com fração de ejeção reduzida em um hospital universitário entre 01/01/2006 a 31/12/2011. Foram excluídas internações em que o ecocardiograma não foi realizado, ou sem registro de PSAP. Análise de Cox foi empregada para avaliar preditores independentes de óbito pós-alta. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para avaliar a associação de PSAP>45mmHg com os desfechos analisados.

Resultados: Foram incluídos 150 internações, com 51,5% homens, média de idade 61+/- 14 anos, 54% de PSAP>45mmHg e mortalidade de 51,4% em 24 meses. PSAP, tempo de hospitalização, ausência de prescrição de beta-bloqueador e uso de AAS na alta foram preditores independentes de mortalidade global. PSAP também foi preditora de reinternação e do desfecho composto morte ou reinternação, mas não do desfecho mortalidade cardiovascular. PSAP>45mmHg não esteve associada a nenhum dos desfechos.

Conclusões: PSAP, como variável contínua, foi preditora independente de mortalidade global e esteve associada à reinternação por IC e o desfecho composto morte ou reinternação por IC na análise univariada. Não houve associação com mortalidade cardiovascular.

Texto

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um grave problema de saúde pública, responsável por um número crescente de hospitalizações e elevado impacto na economia mundial e nacional ¹.

Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde² (DATASUS, 2015) revelaram que no período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2014 foram registradas 1.771.319 internações por IC no Sistema Único de Saúde (SUS). Tais internações apresentaram alta mortalidade e elevado custo (R\$ 2.079.779.062,69).

Apesar de o cateterismo direito ser o método padrão-ouro para as medidas de pressão pulmonares direitas^{3,4}, o ecocardiograma tornou-se método útil de rastreamento usado para estimar a pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) por meio do gradiente obtido pela estimativa da velocidade do jato regurgitante tricuspídeo associado à pressão atrial direita^{4,5}.

A PSAP está associada à pior evolução hospitalar em pacientes admitidos por insuficiência cardíaca descompensada (ICD)⁶. No entanto, seu papel na predição de eventos após a alta hospitalar ainda é incerto.

Alguns estudos⁷⁻¹⁰ referem que a PSAP é um marcador de pior desfecho após a alta hospitalar de um paciente admitido com insuficiência cardíaca descompensada (ICD) tanto como variável contínua como categórica.

A hipótese do estudo é a de que pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e hipertensão pulmonar teriam maiores chances de morrer em um período de dois anos após admissão por descompensação da IC.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a associação entre PSAP e mortalidade global. Os objetivos secundários foram avaliar a associação entre PSAP e: morte cardiovascular, reinternações e o desfecho composto de morte e reinternações.

Métodos

Estudo observacional com coleta retrospectiva de dados de pacientes admitidos por ICD em um hospital universitário (HU) no período de 01/01/2006 a 31/12/2011. As

internações foram identificadas através da busca do CID de alta no prontuário eletrônico. Os CIDs selecionados para busca foram aqueles do grupo I50 (insuficiência cardíaca) e o I 11.0 (cardiopatía hipertensiva com insuficiência cardíaca).

Foram critérios de inclusão: primeira internação por ICD no HU no período do estudo e presença de ICFER (definida por FE < 40%, mesmo ponto de corte do Registro ADHERE¹¹). Foram excluídos da análise os pacientes que faleceram durante a internação, os que não realizaram ecocardiograma (ECO) e aqueles com ECO e sem informação de PSAP.

Todos os ecocardiogramas foram realizados na instituição e registrados em laudo eletrônico padronizado. Foram utilizados os aparelhos “Vivid G60” e “Siemens ACCU X”. A PSAP foi estimada de acordo com equação de Bernoulli (PSAP estimada = $4v^2 + pAD$ estimada⁵) conforme rotina do serviço de ecocardiografia.

Foi feito um relacionamento probabilístico entre o banco de dados do estudo e o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) permitindo o acesso aos dados de óbitos dos pacientes que faleceram dentro e fora do hospital¹². Assim, foi possível analisar os desfechos mortalidade global e cardiovascular. As reinternações no HU foram identificadas através da revisão do prontuário eletrônico dos pacientes.

Foi utilizado o pacote estatístico SPSS 21.0 para Windows. O modelo de Cox foi utilizado para determinar a associação das diferentes variáveis com os desfechos após a alta hospital de forma uni- e multivariada, com o objetivo de avaliar o valor independente da PSAP predição destes desfechos.

Foi construída uma curva ROC para determinar o valor de PSAP com melhor sensibilidade e especificidade para prever morte após a alta. Foram construídas curva de Kaplan Meier comparando evolução dos grupos com PSAP > e < 45 mmHg para os diferentes desfechos, através do teste de Log Rank. O nível de significância considerado para todos os testes foi de 5%.

O presente estudo faz parte do projeto Insuficiência Cardíaca Descompensada (ICD): “Análise do Perfil Etiológico, Preditores Prognósticos e Impacto na Clínica de IC na Qualidade e Abordagem Diagnóstica e terapêutica” registrado no CEP do HU sob o número 065/09 e aprovado em 09/07/2009.

Resultados

Foram identificadas 649 internações por ICD no período de 01/01/2006 a 31/12/2011 referentes à 450 pacientes. Como reinternação no HU foi considerado um desfecho secundário, foram selecionadas apenas as internações índices. Além disso, já que o interesse primário era a mortalidade pós-alta, foram excluídos 34 pacientes (7,6%) que faleceram durante a internação.

A variável explicativa em análise era a PSAP avaliada ao ECO, portanto, selecionou-se somente os pacientes com esta informação. Dentre os casos sobreviventes, 133 (32%) pacientes não apresentaram dados de ECO durante a internação, sendo excluídos da análise. Dos 283 (68%) pacientes que foram submetidos a este exame, 185 (65,4%) apresentavam registro do valor da PSAP e 98 (34,6%) não possuíam tal informação. Além do mais, excluiu-se o pequeno contingente de pacientes portadores de ICFEN (N= 35; 18%) por apresentarem fisiopatologia diversa da maioria dos pacientes e por constituírem uma pequena parcela da amostra, permitindo maior uniformidade da população estudada. Restaram assim 150 pacientes com ICFER e informação de PSAP, constituindo a coorte da análise conforme fluxograma da figura 1.

Características gerais da população

As características gerais da população são descritas na Tabela 1. A média de idade foi de 61,7 anos (+/-14,49), com similaridade quanto à distribuição de gêneros (52,7% do sexo masculino e 47,3% do sexo feminino). A etiologia não-isquêmica foi mais prevalente que a isquêmica (58,6% x 41,4%). A maior parte dos pacientes (64,0%) não tinha relato de internações prévias por ICD em outras instituições. A comorbidade mais prevalente foi a HAS (67,6%), seguida de FA (30,7%) e de DM (27,0%). As outras comorbidades apresentaram as seguintes frequências: tabagismo 25,7%, IRC 21,6%, DLP 14,5%, DPOC 6,8%, AVE prévio e DVP 4,1% e obesidade 2,8%.

Observou-se uma baixa frequência de uso de drogas modificadoras de doença (betabloqueador, IECA ou BRA e espironolactona) a admissão, em contrapartida a uma alta prescrição de medicações para controle de sintomas (diuréticos e digoxina).

O medicamento mais utilizado para compensação dos pacientes foi a furosemida. A utilização de inotrópicos e vasodiladores endovenosos foi baixa. No momento da alta

observa-se um aumento na prescrição de drogas modificadoras de doença com um incremento absoluto de 33,2% na prescrição de betabloqueadores, 4,3% de IECA ou BRA e 22,1% de espironolactona.

A mediana do tempo internação foi de 17 dias (10-25,5) e do tempo até a realização do ecocardiograma após a admissão foi de 6 (3-9) dias. As variáveis ecocardiográficas são descritas na Tabela 2. A média da PSAP obtida foi de 46,25mmHg (+/-14,18) e a média da fração de ejeção (FE) de 31% (24 – 36%). Houve predomínio de disfunção sistólica grave do VE (77,2%), IM grave (29,4%) e IT leve (40,6%).

46% dos pacientes faleceu em um período de seguimento médio de 24 meses, sendo que 63,76% dos óbitos foram devidos à causas cardiovasculares. 33,3% dos pacientes reinternou no período avaliado e 60,7% dos pacientes atingiu o desfecho composto (morte e reinternação).

Associação da PSAP continua com os desfechos

A PSAP, avaliada como variável contínua, esteve associada com seguintes desfechos após a alta hospitalar: morte, reinternação e o desfecho composto morte ou reinternação em até 24 meses. Não houve associação com o desfecho morte por doenças do aparelho circulatório conforme demonstrado na tabela 3.

Para identificar o valor independente da associação entre PSAP e morte após a alta hospitalar foi testada a associação de todas as demais variáveis do estudo com o desfecho de interesse. As variáveis identificadas na análise univariada de Cox como preditoras de óbito após a alta hospitalar foram: tempo de internação, idade, FC, hematócrito, VE diastólico (VE_d), VE sistólico (VE_s), PSAP, idade, PAS e PAD a admissão, Uréia, Creatinina, Sódio (Na), Potássio (K), AE e PSAP.

Foi realizado um modelo multivariado de Cox com todas as variáveis preditoras de óbito após a alta e aquelas que mostraram uma associação independente com o desfecho foram: PSAP, prescrição de AAS, ausência de betabloqueador na alta hospitalar e tempo de internação hospitalar, conforme observado na Tabela 4.

Apesar de etiologia isquêmica não ter sido um preditor de mortalidade após a alta a mesma foi inserida no modelo para avaliar a possibilidade do uso de AAS ser uma variável confundidora para etiologia isquêmica e o modelo final permaneceu inalterado.

Associação da PSAP dicotomizada com os desfechos

Uma Curva ROC identificou o valor de 45 mmHg de PSAP como aquele com melhor sensibilidade (58%) e especificidade (56%) para prever óbito em 48 meses com uma área sob a curva de 0,61.

Foram construídas curvas de Kaplan Meier comparando-se os quatro desfechos entre os grupos com PSAP > e < 45 mmHg. Não houve diferença estatística entre eles para nenhum dos desfechos avaliados quando comparadas pelo teste de Log Rank (Tabela 5). No entanto ao analisar-se as curvas mortalidade global observa-se que elas divergem desde o início (Gráfico 1).

Discussão

Embora pequena, a população do estudo é comparável com a de outros registros de IC^{11,13-15}, e com outros ensaios que avaliaram a associação entre PSAP e desfechos adversos na ICD⁷⁻¹⁰.

Ao compararmos a população do presente estudo com o I Registro Nacional de Insuficiência Cardíaca (BREATHE¹⁴) encontramos amostras com médias de idade semelhantes (61 x 64 anos), alta prevalência de HAS em ambos os grupos (67,6% x 70,8%), frequências semelhantes de pacientes portadores de FA (30% X 27,3%). A mediana de FE do estudo atual foi inferior à média encontrada no BREATHE (31%, 24-37,75% x 38,8% +/-26,5%), o que pode ser atribuído à exclusão dos pacientes com ICFEN da amostra. Vale ressaltar ainda a menor proporção de pacientes com ICFEN entre os paciente admitidos com ICD no HU frente à população incluída no BREATHE (18% x 42%). A natureza retrospectiva do estudo deve ter contribuído para este fato pois pacientes admitidos com ICFEN em enfermarias que não às da cardiologia podem não ter recebido este diagnóstico.

A mediana do tempo de internação de 17 dias (10-25,5) foi relativamente alta, talvez pela espera para a realização do exame ecocardiográfico. A mediana para a realização do ECO foi de 6 dias (3-9), o que pode ter influenciado na medida da PSAP, já

que após seis dias de tratamento diurético espera-se que os pacientes estejam menos congestionados, com menor pressão em átrio direito e menor distensão da veia cava inferior.

A maioria da população (79%) apresentava disfunção sistólica grave revelando uma população de extrema gravidade com semelhança em relação aos estudos de Kalogeropoulos¹⁶ e de Miller¹⁰. Os mesmos estudaram somente pacientes com ICFER e as médias da FE encontradas foram de 35% e 29%, respectivamente. Nota-se, no entanto, que essas pesquisas foram obtidas a partir de populações ambulatoriais, diferentes da nossa, constituída somente a partir de população de doentes internados revelando um diferencial do presente estudo.

É interessante notar que, apesar de ser uma população de extrema gravidade, poucos pacientes foram medicados com drogas inotrópicas (5,4%) e vasodilatadores endovenosos (12,2%) semelhante ao encontrado no estudo BREATHE¹⁴ (6,6% e 13,6% respectivamente). Ao receberem alta hospitalar, os pacientes estavam bem medicados com alto uso de drogas modificadoras de mortalidade como beta-bloqueador (76,2%), IECA ou BRA (74,6%) e espironolactona (64,6%), superior até que estudos internacionais²¹.

Pode-se observar também relativa semelhança das taxas de mortalidade da presente população (54%) com aquelas obtidas por Szejkowski⁸ que foi de 55,1% num período de 2,8 anos e de Bursi⁷, que apresentou mortalidade pós-alta de 46,6% em 2,7 anos, reforçando os achados atuais.

Preditores de mortalidade global

Quando comparamos os preditores independentes de mortalidade global após a alta encontrados no presente estudo (PSAP, uso de AAS, ausência de beta-bloqueador na alta e tempo de internação), não observamos consenso com outros estudos da revisão da literatura.

Barreto¹³ ao estudar uma população de um hospital terciário paulistano, identificou disfunção renal a admissão e hipotensão como fatores preditores de mortalidade global após a alta hospitalar por ICD. Sales¹⁵ também encontrou associação entre mortalidade global após a alta e hipotensão e ureia elevada à admissão, além de idade e presença de FA. Ela estudou uma fração do banco de dados que deu origem à coorte do atual

estudo, porém não excluiu os pacientes sem ECO e aqueles sem aferição da PSAP o que poderia justificar a associação encontrada com PSAP no presente estudo. Sales não testou associação entre AAS e mortalidade após a alta. Tempo de internação e não uso de beta-bloqueador na alta estiveram associados à maior mortalidade após a alta no modelo uni variado de SALES, 2011, mas não no multivariado. Em contrapartida PAS, idade e FA estiveram associadas com mortalidade global após a alta no presente estudo, mas não na análise multivariada.

A presente população também apresentou preditores ecocardiográficos de mortalidade, na análise univariada, semelhantes em relação aos estudos internacionais citados, como o aumento atrial^{7-10,16}.

Ressalta-se também a presença do beta-bloqueador como fator protetor na presente população. De acordo com as diretrizes atuais de IC¹⁷ salvo contra-indicações, todos os pacientes portadores de IC devem ter, em sua prescrição de internação e de alta, beta-bloqueador, fator modificador de mortalidade a curto e longo prazos. Fato semelhante foi encontrado no estudo de Szejkowski⁸ que identificou o Beta- bloqueador como fator protetor: quando prescrito na alta esteve associado à melhores desfechos.

Dado curioso foi a prescrição de AAS apresentando-se como associação independente de mortalidade global após a alta. Tal correlação não foi encontrada em nenhum outro estudo. A suspeita que esta associação fosse fruto de um viés de confundimento para etiologia isquêmica foi descartada após testar-se novamente o modelo com a inclusão desta variável. São necessárias mais análises para melhor compreender o significado desta associação.

Associação da PSAP contínua com os desfechos pós-alta

A PSAP esteve associada, como variável contínua, aos desfechos mortalidade global, reinternação por ICD e desfecho composto morte ou reinternação por ICD, porém não esteve relacionada à morte por doenças do aparelho circulatório.

Os achados do presente estudo referentes ao aumento da mortalidade global são semelhantes aos descritos na literatura internacional^{7-10,18} em que a PSAP foi usada como variável contínua e revelou o aumento da predição de óbitos independente das comorbidades.

A HP, na IC, sugere presença de doença mais avançada, contribuindo para maiores pressões atriais esquerda, resultando em maiores PSAPs por mecanismo passivo ou por aumento no remodelamento vascular⁹. Assim, aqueles que morrem mais são os que possuem maiores PSAPs. Além disso, o mecanismo fisiopatológico descrito anteriormente faz com que os pacientes fiquem mais tempo internados para compensação da IC por meio de diuréticos, vasodilatadores e/ou inotrópicos, dependendo do modelo fisiopatológico da IC.

A PSAP avaliada como variável contínua também esteve associada à readmissão por ICD no HU, mortalidade global em 24 meses e desfecho composto readmissão ou morte no presente estudo.

Ponto de corte da PSAP

Não foi identificado um consenso entre os estudos^{5,7-10,18}, revisados quanto ao valor da PSAP na determinação da HP. Portanto, optou-se por determinar este valor através da análise da curva ROC para óbito em 6, 12 e 24 meses. O valor de 45 mmHg apresentou o melhor conjunto de sensibilidade e especificidade para os três períodos.

O ponto de corte encontrado só foi semelhante ao empregado por Miller¹⁰ que também dicotomizou a PSAP em 45mmHg, mas notou desfechos piores a partir de 48mmHg. Kalogeropoulos¹⁶ também dicotomizou a amostra com 48mmHg notando, com tal medida, taxas maiores de mortalidade global e de reinternação. Bursi⁷ classificou PSAP como normal até 35mmHg e dividiu a amostra em “tertis”, identificando piores desfechos (mortalidade global) a partir de 41mmHg.

Damy¹⁸ não esclareceu como fez para chegar ao ponto de corte de 35mmHg. Apenas citou a divisão dos pacientes em “quartis” e salientou que aqueles portadores de PSAP>35mmHg apresentavam piores desfechos. Bursi⁷ dividiu a população em “tertis” e citou a utilização do modelo estatístico “*net reclassification improvement*” para categorizar os pacientes nestes tertis, ressaltando o valor de 35mmHg como determinante para a presença de hipertensão pulmonar. Já Choudary⁹ citou a realização da curva ROC mas não revelou os valores de sensibilidade e especificidade para tal, utilizando o valor de 33mmHg para determinar HP.

Por fim, Kalougeropoulos¹⁶ utilizou um baseado em “*splines*” (sistema de modelagem geométrica) aplicando-se o ponto de corte de 36mmHg.

Embora a área sob a curva (AUC) ROC no presente estudo tenha sido pequena (0,61) deve-se lembrar que ela se refere a um único preditor de mortalidade e não a um modelo. A maioria dos artigos revisados não cita o valor da AUC ROC obtida para determinar a PSAP não sendo possível comparar a performance dos diferentes pontos de corte de cada estudo.

A IC é uma síndrome complexa com múltiplas variáveis clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas estão envolvidas em seu prognóstico a longo prazo. O *Seattle Heart Failure Model*¹⁹ é uma ferramenta validada para avaliar o prognóstico de coortes ambulatoriais de pacientes com IC e incluiu 15 variáveis prognósticas, obtendo um AUC ROC de 0,73. Quando aplicados à mesma população que validou modelo de Seattle o Escore ADHERE e o Modelo de Toronto apresentaram áreas sob a curva ROC de 0,59 e 0,66²⁰.

Associação da PSAP dicotomizada com os desfechos pós-alta

A PSAP analisada como variável categórica não apresentou a mesma força de associação com os desfechos após a alta hospitalar. Este aspecto foi destoante dos estudos discutidos na revisão de literatura, pois os mesmos revelaram que a PSAP também foi preditora de risco quando dicotomizada revelando piores desfechos com maiores valores de PSAP dicotomizada^{7-10,18}.

No entanto, ressalta-se que o formato da curva de sobrevida de mortalidade global de acordo com PSAP dicotomizada sugere um comportamento distinto dos dois grupos, com maior mortalidade no grupo com PSAP > 45mmHg, sendo similar às dos demais os estudos^{7-10,18}, reforçando a validade dos achados da amostra atual.

Este fato também pode ser observado ao comparar-se a frequência dos desfechos em 24 meses entre os dois grupos. O grupo com PSAP > 45mmHg reinternou mais, morreu mais e apresentou maiores taxas de desfecho composto que o grupo com PSAP < 45mmHg.

A falta de significância estatística quando utilizado o teste de Log Rank para comparar a sobrevida livre de cada um dos quatro desfechos entre os grupos com PSAP

maior e menor que 45 mmHg poderia ser atribuída à menor amostra menor do presente estudo em comparação aos demais.

A principal limitação do estudo foi a exclusão dos pacientes sem medida de PSAP que poderia ter introduzido um viés de seleção na amostra. Outros autores^{7,16} também citaram a exclusão dos pacientes sem medida de PSAP por ausência de regurgitação tricúspide entre 9 a 12% dos pacientes submetidos à ecocardiograma. No entanto, a sobrevivência desses doentes sem medida de PSAP não foi significativamente diferente daqueles com PSAP. Na presente amostra, dos 283 pacientes com ecocardiograma 50 (17%) não possuíam registro de PSAP por ausência de regurgitação tricúspide.

Podemos sugerir, com a divulgação dos dados deste estudo, a necessidade de efetiva padronização da realização da medida de PSAP em cada serviço de ecocardiografia e da sensibilização dos técnicos que realizam o exame a buscarem de forma mais ativa o valor fidedigno deste dado, dado o potencial desta medida como marcador prognóstico nesta população de extrema gravidade clínica.

Conclusões

A pressão sistólica da artéria pulmonar avaliada por ecocardiograma durante internação por insuficiência cardíaca descompensada, esteve associada de forma independente à mortalidade global após a alta hospitalar, à reinternação e ao desfecho composto mortalidade global ou reinternação quando analisada como variável contínua. Não houve associação com morte por causas cardiovasculares.

Não se observou associação de PSAP com nenhum dos quatro desfechos quando utilizado o ponto de corte de 45 mmHg de PSAP para determinar a presença ou ausência de hipertensão pulmonar.

Deve-se preconizar a PSAP como marcador de rotina nos ecocardiogramas de pacientes com insuficiência cardíaca.

Fontes de financiamento

Não houve

Agradecimentos

Lucy, Claudio e Paloma: pelo carinho e dedicação como família.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Neto JMR. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do Mundo. Rev SOCESP. 2004; 14 (1): 1-7.
2. DATASUS: banco de dados. Disponível em: <<http://www.datasus.org.br>>.
3. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. Circulation 1984; 70:657-62.
4. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic Indexes for the Non-Invasive Evaluation of Pulmonary Hemodynamics. Journal of the American Society of Echocardiography. March 2010:
5. Galié N., Humbert M, Vachiery JC, Gibbs S, Lang I, Torbick A, et al., 2015 ESC/ ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2015; 46(6):1855-6.
6. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Borlaug BA, Gheorghiade M, Butler J. Left Ventricular Dysfunction With Pulmonary Hypertension. Part 1: Epidemiology, Pathophysiology, and Definitions. Circ Heart Fail. 2013; 6:344-354.
7. Bursi F, Mcnallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CSP, Weston SA et al. Pulmonary Pressures and Death in Heart Failure: A Community Study. J Am Coll Cardiol 2012 January 17; 59 (3): 222-231.
8. Szwejkowski BR, Helder DHJ, Shearer F, Jack D, Choy AMJ, Pringle SD et al. Pulmonary hypertension predicts all cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. European Journal of Heart Failure (2012) 14, 162-167.
9. Choudary G MD, Jankowich M, WU WC. Elevated Pulmonary Artery Systolic Pressure Predicts Heart Failure Admissions in African Americans Jackson Heart Study. Circ Heart Fail. 2014;7: 558-564.
10. Miller W, Mahoney DW, Enrique- Sarano M. Quantitative Doppler- Echocardiographic Imaging and Clinical Outcomes with Left Ventricular Dysfunction- Independent Effect of Pulmonary Hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2014; 7: 330-336.
11. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemetel TH, Abraham WT, Berkowitz RL, et al. In-Hospital Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Requiring Intravenous Vasoactive Medications: An Analysis From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):57-64.
12. Spinetti PPM, Souza AS, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS. Acurácia do relacionamento probabilístico de registros na identificação de óbitos em uma coorte de pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada. Cad Saúde Pública 2016; 32 (1): e00097415.

13. Barreto ACP, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca – índices ainda alarmantes. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91(5):335 – 341.
14. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, e cols. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca- Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq. Bras. Cardiol* 2014; vol 104:6: 433-442.
15. Sales ALF. Evolução após a alta hospitalar de 368 pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada: análise das taxas e dos preditores de mortalidade e rehospitalização. Dissertação de Mestrado em Cardiologia- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 2011.
16. Kalogeropoulos AP, Siwamogsatham S, Hayek S, Li S, Deka A, Marti CN, et al. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Artery Systolic Pressure and Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients. *J Am Heart Assoc.* 2014 feb 3; 3 (1).
17. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(1 supl.1):1-71.
18. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Benett A, Lewinter C, Hobkirk J, Nikitin NP, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2280-90.
19. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, Smith AL, Agha SA, Waheed S, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* vol 53, N°4, 2009: 334-42.
20. Levy W C, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006; 113: 1424-1433.
21. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Buch P, et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation.* 2007; 116(7):737-44.