



ARTIGO ORIGINAL

Implicações prognósticas da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo nas síndromes coronárias agudas com fracção de ejeção maior ou igual a 40%

Rogério Teixeira*, Carolina Lourenço, Rui Baptista, Elisabete Jorge, Paulo Mendes, Fátima Saraiva, Sílvia Monteiro, Francisco Gonçalves, Pedro Monteiro, Maria João Ferreira, Mário Freitas, Luís Providência

Serviço de Cardiologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 19 de novembro de 2010; aceite a 24 de março de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Síndromes coronárias agudas;
Pressão telediastólica do ventrículo esquerdo;
Prognóstico

Resumo

Introdução: Permanecem dúvidas sobre o impacto prognóstico a longo prazo da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo (PTDVE) no contexto de uma síndrome coronária aguda (SCA).

Objectivo: Caracterizar a PTDVE e o seu impacto prognóstico numa população de doentes com SCA e fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) \geq a 40%.

População e métodos: Estudo prospectivo, longitudinal e contínuo de 1329 doentes admitidos ($n = 489$) numa unidade de cuidados intensivos coronários entre 2004 e 2006. Foram seleccionados os doentes submetidos a uma estratégia invasiva, no qual foi determinada a PTDVE, com FEVE \geq 40%. A população foi dividida em três grupos: A – PTDVE \leq 19 mmHg ($n = 186$); grupo B – PTDVE $> 19 \leq 27$ mmHg ($n = 172$) e; grupo C – PTDVE > 27 mmHg ($n = 131$). O resultado primário desta análise foi a readmissão por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) no ano seguinte à SCA. **Resultados:** A PTDVE média da população foi de $22,8 \text{ mmHg} \pm 7,8 \text{ mmHg}$. Os grupos eram homogéneos entre si no que disse respeito ao género, idade, factores de risco cardiovascular, história cardiovascular e medicação prévia à admissão. Quanto maior a PTDVE maior a probabilidade de uma admissão por enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST ($35,4$ versus $45,9$ versus $56,7$ %, $p < 0,01$), maior a libertação de marcadores de necrose miocárdica, e menor a FEVE ($56,5 \pm 7,0$ versus $55,3 \pm 7,6$ versus $53,0 \pm 7,5$ %, $p < 0,01$). Não foram detectadas diferenças entre os grupos relativamente à anatomia coronária, revascularização, terapêutica médica intra-hospitalar e à data de alta, e mortalidade intra-hospitalar. Quanto ao resultado primário desta análise, a sobrevivida livre de readmissão por ICC foi superior para os doentes com menor PTDVE – $99,4$ versus $97,6$ versus $94,4$ %, $\log \text{rank } p = 0,02$. A PTDVE (sob a forma de um incremento de 5 em 5 mmHg), foi um preditor independente para a readmissão por ICC, quando ajustada para as seguintes variáveis: idade

*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: rogeriopteixeira@gmail.com (R. Teixeira).

(incremento de 10 em 10 anos), FEVE (incremento de 5 em 5%), pico de troponina I (incremento de 5 em 5 U/L) insuficiência renal (taxa de filtração glomerular menor a 60 ml/min), fibrilhação auricular, prescrição de diuréticos às 24 horas, e de beta-bloqueante à data de alta. Por cada 5 mmHg de aumento da PTDVE o risco de uma readmissão por ICC um ano após a SCA aumentou 1,97 vezes (RR 1,97, IC 95% 1,10-3,54, $p = 0,02$).

Conclusão: Na população referida a PTDVE teve um impacto prognóstico importante a longo prazo relativamente à readmissão, hospitalar por ICC.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Acute coronary syndromes;
Left ventricular end-diastolic pressure;
Prognosis

Prognostic implications of left ventricular end-diastolic pressure in acute coronary syndromes with left ventricular ejection fraction of 40% or over

Abstract

Introduction: There is still debate concerning the impact of left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) on long-term prognosis after an acute coronary syndrome (ACS).

Objective: To assess LVEDP and its prognostic implications in ACS patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 40\%$. **Methods:** We performed a prospective, longitudinal study of 1329 ACS patients from a single center between 2004 and 2006. LVEDP was assessed at the beginning of the coronary angiogram. Patients with LVEF $>40\%$ were excluded ($n=489$). The population was divided into three groups: A – LVEDP ≤ 19 mmHg ($n=186$); B – LVEDP >19 and ≤ 27 mmHg ($n=172$); and C – LVEDP >27 mmHg ($n=131$). The primary endpoint of the analysis was readmission for congestive heart failure in the year following the index admission.

Results: Mean LVEDP was 22.8 ± 7.8 mmHg. The groups were similar age, gender, cardiovascular risk factors, cardiovascular history, and medication prior to admission. There was an association between higher LVEDP and: admission for ST-elevation acute myocardial infarction (35.4 vs. 45.9 vs. 56.7%, $p < 0.01$), higher peak levels of cardiac biomarkers, and lower LVEF (56.5 ± 7.0 vs. 55.3 ± 7.6 vs. $53.0 \pm 7.5\%$, $p < 0.01$). There were no significant differences between the groups in terms of coronary anatomy, medical therapy during hospital stay and at discharge, or in-hospital mortality. With regard to the primary endpoint, cumulative freedom from congestive heart failure was higher in group A patients (99.4 vs. 97.6 vs. 94.4%, log rank $p=0.02$). In a multivariate Cox regression model, a 5-mmHg increase in LVEDP (HR 1.97, 95% CI 1.10-3.54, $p=0.02$) remained an independent predictor of the primary endpoint when adjusted for age, systolic function, atrial fibrillation, peak troponin I, renal function, and prescription of diuretics and beta-blockers.

Conclusion: In selected population LVEDP was a significant prognostic marker of future admission for congestive heart failure.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A pressão telediastólica do ventrículo esquerdo (PTDVE) está diretamente relacionada com a *compliance* do ventrículo esquerdo (VE) e com o volume e pressão intravascular¹. Desta forma, uma das principais consequências da disfunção diastólica VE é o aumento das pressões de enchimento VE².

No contexto de doença coronária a elevação das pressões de enchimento pode ser causada, por isquémia aguda, por uma cicatriz de enfarte, ou mesmo pela presença de miocárdio hibernante. A isquémia aguda promove uma deslocação para cima e para a direita da curva diastólica de pressão-volume. Tal pode ser devido a vários factores: *overload* de cálcio nos cardiomiócitos, com consequente ativação tardia e relaxamento incompleto, restrição pericárdica pelo aumento de volume auricular e ventricular, assincronia intraventricular esquerda e interventricular, ou disfunção de músculos papilares³.

Na população global de doentes com síndromes coronárias agudas (SCA), a elevação das pressões de enchimento têm um impacto prognóstico a curto prazo reconhecido, como foi verificado desde o final da década de 70 pelos trabalhos de Forrester⁴ e re-confirmado anos mais tarde⁵. A importância da PTDVE, no desenvolvimento de insuficiência cardíaca a curto prazo após uma SCA (30 dias) ficou também demonstrada numa população de doentes com enfarte agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST⁶. Em contraste, uma sub-estudo do ensaio *SAVE (Survival And Ventricular Enlargement)* analisou a importância das pressões de enchimento no desenvolvimento de insuficiência cardíaca a longo prazo, numa população de doentes com fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inferior a 40% e história de SCA, e concluiu que a PTDVE não foi um preditor independente de insuficiência cardíaca futura⁷.

No contexto de alguma incerteza sobre a importância a longo prazo da PTDVE, decidimos com o presente trabalho

caracterizar a PTDVE durante a fase aguda de uma SCA numa população de doentes consecutiva de um único centro submetida a estratégia invasiva, sem depressão significativa, da função sistólica ventricular esquerda, e perceber se existe algum impacto prognóstico da mesma no resultado intra hospitalar e no seguimento clínico de um ano.

População e métodos

Estudo contínuo, observacional, e prospectivo (selecção prospectiva de dados com análise retrospectiva dos resultados) de 1459 internamentos consecutivos por SCA entre 10 de Maio de 2004 e 31 de Dezembro de 2006, numa unidade de cuidados intensivos coronários de um único centro. Foram identificados 1329 doentes, tendo sido eliminados 130 re-internamentos. Dos 1329 doentes foram seleccionados 786 que foram admitidos para uma estratégia invasiva durante o internamento respectivo. Destes 786, a PTDVE estava disponível para 675. Foram eliminados os doentes com FEVE inferior a 40%, pelo que restou um total de 489 doentes.

A PTDVE foi determinada no laboratório de hemodinâmica, com o recurso a um sistema calibrado de pressões, imediatamente antes da ventriculografia esquerda. O valor foi determinado 50 ms após o início do QRS, geralmente coincidente com a onda R. A decisão para a realização da ventriculografia e a determinação da PTDVE foi assumida pelo hemodinamista de serviço.

A função sistólica do VE foi determinada por ecocardiografia, com recurso ao método de Simpson, realizada nas primeiras 24 horas após o estudo invasivo. Foram excluídos da análise os doentes com FEVE menor do que 40%.

De acordo com a definição universal de enfarte agudo do miocárdio, foi necessário para o diagnóstico a elevação dos marcadores de necrose miocárdica (troponina I) acima do percentil 99, associado à identificação de isquémia miocárdica⁸. O enfarte agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (EAMCST) foi definido como uma dor torácica anginosa, associada a novo supra desnivelamento do segmento ST com uma amplitude > 1 mm, em duas derivações contíguas e o enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento ST (EAMSST) com presença de dor torácica anginosa, com mais de 5 minutos de duração com ou sem alterações electrocardiográficas (infradesnivelamento do segmento ST ou inversão da onda T). O diagnóstico de angina instável foi objectivado na presença de: dor torácica anginosa de novo (pelo menos classe CCS III), angor progressivo, angor em repouso, com ou sem alterações eléctricas associadas.

Para a população de doentes com EAMSST e angina instável a opção para uma estratégia invasiva/conservadora foi baseada em dados clínicos e em resultados de um teste de isquémia, como previamente descrito⁹.

Foram analisados os registos standardizados realizados durante o internamento que incluíram dados demográficos, clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos e laboratoriais, terapêutica instituída durante o internamento, ocorrência e tipo de complicações intra-hospitalares, terapêutica no laboratório de

hemodinâmica, duração do internamento e medicação no momento da alta hospitalar.

Os doentes foram alvo de um seguimento clínico por um período de um ano após a alta hospitalar realizado telefonicamente ou pela consulta do processo hospitalar. Para a presente análise, o objetivo primário do estudo foi a re-admissão por insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Como objetivo secundário foi analisado o resultado combinado de morte de etiologia cardiovascular, enfarte não fatal, re-internamento por angina instável, e intervenção coronária percutânea não programada no final do primeiro ano — adiante denominado de *MACE*, e de mortalidade de qualquer causa no final do primeiro ano.

A população em estudo foi dividida em três grupos, baseado na distribuição em percentis (P33) da variável PTDVE.

Assim, o grupo A compreendeu 186 doentes com PTDVE ≤ 19 mmHg; o grupo B foi constituído por 172 doentes com PTDVE > 19 e ≤ 27 mmHg; o grupo C por 131 doentes com PTDVE > 27 mmHg.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão, e foi utilizada uma comparação de variância com o teste *One Way ANOVA*.

As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e percentagem, tendo sido utilizado o teste do χ^2 para comparação das populações. O teste χ^2 linear foi também utilizado para perceber o tipo de associações encontradas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Através do método de *Kaplan Meyer* foi analisada a sobrevida livre de re-internamentos por ICC. Os grupos foram comparados através do teste de *log rank*. O tempo de observação teve início na alta hospitalar e terminou aos 12 meses.

Para o objetivo principal do estudo foi construído um modelo de análise multivariada de Cox, baseado num nível de significância de 0,05 na análise univariada.

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 15 (*Statistical Package for Social Sciences*) da SPSS Inc, Chicago IL.

Resultados

A PTDVE esteve disponível para 489 doentes. O valor médio para a população foi de 22,8 mmHg \pm 7,8 mmHg. Cerca de 80% dos doentes apresentaram um valor de PTDVE > 17 mmHg. A população em estudo apresentou uma idade média de 62,4 \pm 12,4 anos, com 359 indivíduos do género masculino.

As características demográficas, clínicas, laboratoriais, e electrocardiográficas das três subpopulações são apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Os grupos foram homogéneos no que respeita ao género, idade, factores de risco cardiovascular, história cardiovascular e medicação prévia à admissão. Relativamente ao diagnóstico de admissão foi notada uma associação crescente da frequência de EAMCST ao longo

| | A – PTDVE | B – PTDVE | C – PTDVE | p valor |
|--|----------------|---------------------|---------------|---------|
| | ≤ 19 mmHg | > 19 mmHg-≤ 27 mmHg | | |
| Número de doentes | 186 | 172 | 131 | |
| Gênero masculino (%) | 136/186 (73,1) | 130/172 (75,6) | 93/131 (71,0) | 0,66 |
| Idade (Média, DP) | 63,2 ± 11,8 | 61,5 ± 12,3 | 62,7 ± 13,3 | 0,44 |
| Diagnóstico admissão (%) | | | | |
| EAMCST | 66/186 (35,4) | 79/172 (45,9) | 74/131 (56,7) | < 0,01 |
| EAMSST | 83/186 (44,6) | 66/172 (38,3) | 37/131 (28,2) | 0,01 |
| AI | 36/186 (19,4) | 25/172 (14,5) | 18/131 (13,7) | 0,24 |
| BCResq/ritmo pacemaker | 1/186 (0,5) | 2/172 (1,1) | 2/131 (1,5) | 0,54 |
| Factores de risco cardiovasculares (%) | | | | |
| Diabetes | 40/185 (21,6) | 45/172 (26,2) | 33/131 (25,2) | 0,58 |
| Dislipidemia | 126/175 (72,0) | 99/158 (62,7) | 91/126 (72,2) | 0,12 |
| Hipertensão arterial | 126/176 (71,6) | 99/158 (62,7) | 91/126 (72,2) | 0,13 |
| Tabagismo | 39/186 (21,0) | 48/172 (27,9) | 34/131 (26,0) | 0,29 |
| História cardiovascular prévia (%) | | | | |
| Enfarte prévio | 26/178 (14,6) | 19/154 (12,3) | 11/118 (9,3) | 0,40 |
| Insuficiência cardíaca | 0/165 (0,0) | 1/146 (0,1) | 1/101 (1,0) | 0,37 |
| ICP prévio | 20/184 (10,9) | 15/168 (8,9) | 9/130 (6,9) | 0,49 |
| Cirurgia revascularização miocárdica | 5/182 (2,7) | 6/166 (3,6) | 4/129 (3,1) | 0,90 |
| AVC prévio | 14/185 (7,6) | 7/172 (4,1) | 8/131 (6,1) | 0,38 |
| Medicação cardiovascular prévia à admissão (%) | | | | |
| Ácida acetilsalicílico | 40/111 (36,0) | 31/97 (32,0) | 19/68 (27,9) | 0,53 |
| Outro antiagregante plaquetário | 13/111 (11,7) | 14/97 (14,4) | 8/68 (11,8) | 0,81 |
| Beta bloqueante | 27/111 (24,3) | 20/97 (20,6) | 11/68 (16,2) | 0,43 |
| iECA/ARA's | 36/111 (32,4) | 36/97 (36,1) | 21/68 (30,9) | 0,76 |
| Estatinas | 36/111 (32,4) | 36/97 (37,1) | 21/68 (30,9) | 0,66 |
| Diuréticos | 23/111 (20,7) | 15/97 (15,5) | 11/68 (16,2) | 0,57 |

ARA: antagonistas dos receptores da angiotensina II; AVC: acidente vascular cerebral; AI: angina instável; BCRes: bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His; EAMCST: enfarte agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segment ST; EAMSST: enfarte agudo do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST; ICP: intervenção coronária percutânea; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; PTDVE: pressão tele diastólica do ventrículo esquerdo.

dos três grupos (35,4 versus 45,9 versus 56,7%, $p < 0,01$). O contrário foi documentado para o EAMSST (44,6 versus 38,3 versus 28,2%, $p = 0,01$) (Tabela 1).

Foi constatada uma fraca correlação negativa, significativa entre a FEVE e a PTDVE ($r: -0,22$, $p < 0,001$), no entanto, a FEVE decresceu significativamente nos três grupos em análise ($56,5 \pm 7,0$ versus $55,3 \pm 7,6$ versus $53,0 \pm 7,5\%$, $p < 0,01$). Foi notada uma associação crescente dos marcadores de necrose miocárdica, nomeadamente do valor pico da troponina I ($27,4 \pm 41,4$ versus $39,4 \pm 66,0$ versus $49,4 \pm 60,2$ U/L, $p < 0,01$) e da CKMB (Tabela 2).

Relativamente aos dados do laboratório de hemodinâmica foi identificada uma associação entre o tempo para cateterismo e a PTDVE, nomeadamente para o grupo das SCA sem supra desnivelamento do segmento ST. Não foi estabelecida uma relação estatisticamente significativa entre a gravidade da doença coronária, a intervenção percutânea, e a revascularização cirúrgica e os grupos de PTDVE estabelecidos (Tabela 3).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos sobre a terapêutica farmacológica às 24 horas da admissão, e à data de alta (Tabela 3).

Resultado intra hospitalar e no seguimento clínico

A taxa de perda para seguimento clínico foi de 4,7%, pelo que estavam disponíveis dados para 465 doentes.

A mortalidade intra hospitalar dos três grupos foi homogênea e o mesmo se passou para a mortalidade a 30 dias, a mortalidade no final do primeiro ano, e ao resultado combinado denominado de MACE (Tabela 4).

Quanto ao resultado primário desta análise, a sobrevida livre de readmissão por ICC foi superior para o grupo com menor PTDVE – 99,4 versus 97,6 versus 94,4%, $\log rank p = 0,02$ (Figura 1).

Análise multivariada

A PTDVE (sob a forma de um incremento de 5 em 5 mmHg), foi um preditor independente para a readmissão por ICC, quando ajustada para as seguintes variáveis: idade (incremento de 10 em 10 anos), FEVE (incremento de 5 em 5%), valor pico de troponina I (incremento de 5 em 5 U/L), insuficiência renal (taxa de filtração glomerular menor 60 ml/min), fibrilhação auricular, prescrição de diuréticos às 24 horas, e de beta-bloqueante à data de alta.

Tabela 2 Características hemodinâmicas, electrocardiográficas e analíticas

| | Grupo A | Grupo B | Grupo C | p |
|--|----------------|----------------|----------------|--------|
| Dados hemodinâmicos admissão | | | | |
| Frequência cardíaca, bpm (média, DP) | 74,4 ± 14,1 | 75,7 ± 14,8 | 77,2 ± 16,1 | 0,25 |
| TA sistólica mmHg (média, DP) | 139,3 ± 21,4 | 135,9 ± 22,6 | 137,3 ± 26,2 | 0,37 |
| TA diastólica mmHg (média, DP) | 75,3 ± 14,3 | 73,0 ± 12,5 | 76,5 ± 15,6 | 0,09 |
| Score risco TIMI ≤ 2 (%) | 103/186 (55,4) | 89/172 (51,7) | 72/172 (55,0) | 0,76 |
| Score risco TIMI 3-4 (%) | 69/186 (37,1) | 74/172 (43,0) | 46/131 (35,1) | 0,32 |
| Score risco TIMI ≥ 5 (%) | 14/186 (7,5) | 9/172 (5,2) | 13/131 (9,9) | 0,30 |
| FEVE, % (mean, SD) | 56,5 ± 7,0 | 55,3 ± 7,6 | 53,0 ± 7,5 | < 0,01 |
| IMC (kg/m ²) | 27,2 ± 3,9 | 28,3 ± 5,6 | 27,9 ± 4,1 | 0,13 |
| Dados electrocardiográficos admissão (%) | | | | |
| Ritmo sinusal | 173/185 (93,5) | 158/172 (91,9) | 119/131 (90,8) | 0,67 |
| Fibrilhação auricular | 6/185 (3,2) | 11/172 (6,4) | 5/131 (3,8) | 0,32 |
| Depressão ST | 12/185 (6,5) | 12/172 (7,0) | 9/131 (6,9) | 0,98 |
| Dados laboratoriais (média, DP) | | | | |
| Pico troponina I, U/l | 27,4 ± 41,4 | 39,4 ± 66,0 | 49,4 ± 60,2 | < 0,01 |
| Pico CKMB massa, U/l | 90,3 ± 116,9 | 120,3 ± 141,4 | 173,3 ± 234,6 | < 0,01 |
| Colesterol total, mg/dl | 191,3 ± 41,7 | 199,1 ± 52,2 | 199,6 ± 53,8 | 0,31 |
| Colesterol LDL, mg/dl | 129,9 ± 31,7 | 134,4 ± 38,7 | 134,6 ± 39,8 | 0,51 |
| Taxa filtração glomerular, ml/min | 75,1 ± 18,4 | 73,6 ± 20,6 | 72,4 ± 23,2 | 0,59 |
| Hemoglobina admissão, g/dl | 14,5 ± 1,5 | 14,1 ± 1,7 | 14,1 ± 1,4 | 0,07 |

FEVE: fracção ejeção ventricular esquerda; IMC: índice corporal; TA: tensão arterial.

Tabela 3 Dados do laboratório de hemodinâmica e terapêutica intra hospitalar

| | Grupo A | Grupo B | Grupo C | p |
|--|-----------------|-----------------|----------------|--------|
| Dados do laboratório de hemodinâmica | | | | |
| Tempo para dor – balão, horas ^a | 2,2 ± 2,2 | 1,8 ± 1,6 | 1,4 ± 1,4 | 0,13 |
| Cateterismo nas primeiras 24 horas, % ^b | 62/154 (40,3) | 64/141 (45,4) | 54/89 (60,7) | < 0,01 |
| Doença 1 vaso, % | 78/186 (41,9) | 64/172 (37,2) | 64/131 (48,9) | 0,13 |
| Doença 2 vasos, % | 44/186 (23,7) | 45/172 (26,2) | 31/131 (23,7) | 0,83 |
| Doença 3 vasos, % | 32/186 (17,2) | 39/172 (22,7) | 21/131 (16,0) | 0,27 |
| ICP com stent, % | 122/186 (65,6) | 109/172 (63,4) | 85/131 (64,9) | 0,91 |
| Stent revestido, % | 87/122 (71,3) | 70/109 (64,2) | 57/84 (67,9) | 0,51 |
| Revascularização cirúrgica, % | 4/186 (2,2) | 4/172 (2,3) | 2/131 (1,5) | 0,88 |
| Terapêutica médica (%) | | | | |
| Ácido acetil salicílico* | 184/186 (98,9) | 168/172 (97,7) | 126/131 (96,2) | 0,27 |
| Clopidogrel* | 135/186 (72,6) | 132/172 (76,7) | 107/131 (81,7) | 0,17 |
| Inibidores das GP IIB/IIIA* | 107/186 (57,5) | 105/172 (61,0) | 80/131 (61,1) | 0,74 |
| Enoxaparina* | 183/186 (98,4) | 171/172 (99,4) | 129/131 (98,5) | 0,63 |
| Beta bloqueante* | 158/186 (84,9) | 147/172 (85,5) | 114/131 (87,0) | 0,87 |
| Nitratos* | 61/186 (32,8) | 56/172 (32,6) | 47/131 (35,9) | 0,80 |
| Estatina* | 186/186 (100,0) | 172/172 (100,0) | 129/131 (98,5) | 0,07 |
| Diuréticos* | 25/186 (13,4) | 29/172 (16,9) | 23/131 (17,6) | 0,54 |
| IECA / ARAlI* | 170/186 (91,4) | 159/172 (92,4) | 121/131 (92,4) | 0,92 |
| Ácido acetil salicílico** | 172/186 (92,5) | 160/172 (93,0) | 118/131 (90,1) | 0,62 |
| iECA / ARA II** | 171/186 (91,9) | 157/172 (91,3) | 113/131 (86,3) | 0,21 |
| Beta bloqueante** | 148/186 (79,6) | 143/172 (83,1) | 105/131 (80,2) | 0,66 |
| Estatina** | 180/186 (96,8) | 167/172 (97,1) | 127/131 (96,9) | 0,99 |

ARA II: antagonistas dos receptores da angiotensina II; GP: glicoproteínas; ICP: intervenção coronária percutânea; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

*Às 24 horas.

**À data da alta

^aAplicável aos doentes com EAMCST e angioplastia primária com < 12 horas de evolução.

^bAplicável aos doentes com EAMSST e al.

| Tabela 4 Resultado intra hospitalar e no seguimento clínico a 1 ano | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|------|
| | Grupo A | Grupo B | Grupo C | p |
| Mortalidade intra hospitalar (%) | 0/186 (0,0) | 1/172 (0,6) | 0/131 (0,0) | 0,39 |
| Dias de internamento | 5,3 ± 2,4 | 5,2 ± 2,3 | 5,6 ± 2,4 | 0,27 |
| Mortalidade 30 dias (%) | 0/176 (0,0) | 0/165 (0,0) | 1/124 (0,8) | 0,25 |
| Mortalidade 1 ano (%) | 5/176 (2,8) | 4/165 (2,4) | 9/124 (7,3) | 0,07 |
| Mortalidade CV 1 ano (%) | 5/176 (2,8) | 2/165 (1,2) | 3/124 (2,4) | 0,55 |
| EAM nao fatal 1 ano (%) | 7/176 (3,9) | 8/165 (4,8) | 5/124 (4,0) | 0,91 |
| Readmissão AI 1 ano (%) | 6/176 (3,4) | 2/165 (1,2) | 2/124 (1,6) | 0,35 |
| ICP não programada por 1 ano (%) | 8/176 (4,5) | 11/165 (6,7) | 5/124 (4,0) | 0,49 |
| MACE 1 ano (%) | 19/176 (10,9) | 21/165 (12,8) | 16/124 (12,9) | 0,82 |
| Insuficiência cardíaca 1º ano (%) | 1/176 (0,6) | 4/165 (2,4) | 7/124 (5,6) | 0,02 |

AI: angina instável; CV: cardiovascular; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; MACE: eventos cardiovasculares major.

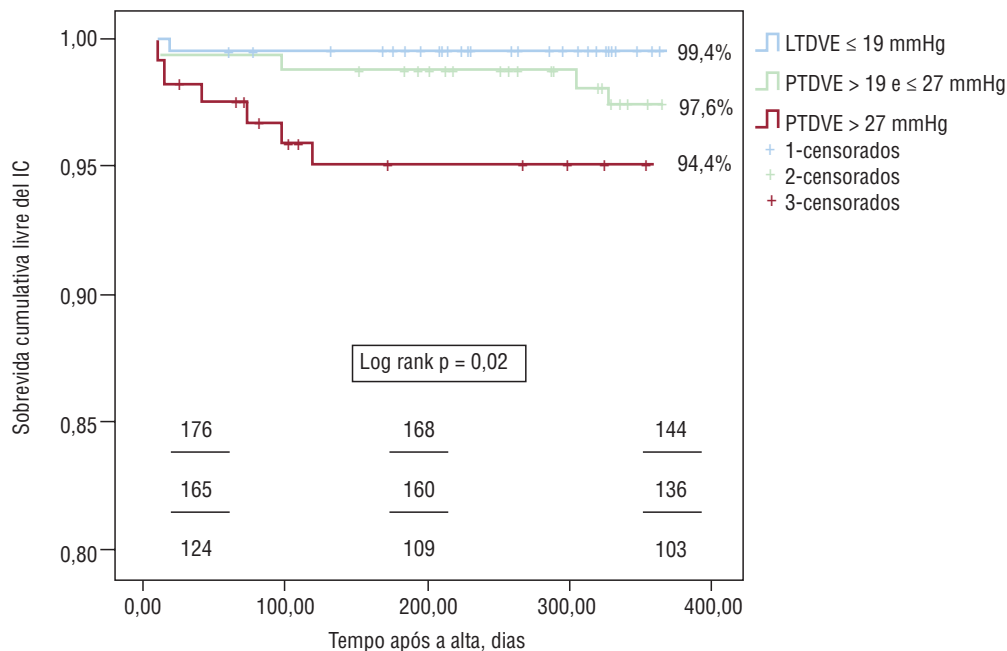


Figura 1 Admissão por insuficiência cardíaca congestiva no 1º ano após a SCA. SCA: Síndrome Coronária Aguda.

Assim, de acordo com o modelo proposto e para a população selecionada, por cada 5 mmHg de aumento da PTDVE o risco de uma readmissão por ICC um ano após a SCA aumenta 1,97 vezes (RR 1,97, IC 95% 1,10-3,54, $p = 0,02$).

A FEVE e a prescrição de beta-bloqueante à data de alta foram identificadas como variáveis protetoras para o resultado proposto (Tabelas 5 e 6).

Discussão

O presente trabalho nota a importância da PTDVE na readmissão por ICC um ano após de uma SCA, numa população de doentes com FEVE maior ou igual a 40%. De

acordo com o modelo de Cox proposto, por cada aumento de 5 mmHg na PTDVE foi notado um risco 1,97 vezes superior do resultado primário.

A PTDVE na coorte de doentes com FEVE maior ou igual a 40% esteve diretamente associada à maior libertação de marcadores de necrose miocárdica, e no contexto de SCA sem supra ST, ao tempo para cateterismo cardíaco. Esta noção é corroborada por dados experimentais de isquémia induzida por estimulação rápida com marcapasso. Foi demonstrado que no contexto de isquémia, é evidente uma menor distensibilidade miocárdica, e consequente aumento das pressões de enchimento¹⁰. Curiosamente, e de uma forma semelhante a outros autores, a PTDVE não esteve diretamente relacionada com a extensão anatômica da doença coronária⁷.

Tabela 5 Análise univariada: readmissão por ICC um ano após a SCA

| Variáveis | Sem readmissão ICC N = 458 | Com readmissão ICC N = 12 | OR, IC 95% | P valor |
|--|-------------------------------|------------------------------|-------------------|---------|
| Género masculino | 336/458 (73,4) | 8/12 (66,7) | 0,73 (0,22-2,46) | 0,65 |
| Diabetes | 108/457 (23,6) | 5/12 (41,7) | 2,31 (0,72-7,42) | 0,15 |
| EAM prévio | 53/423 (12,5) | 2/10 (20,0) | 1,75 (0,36-8,44) | 0,48 |
| EAMCST | 203/444 (45,7) | 8/12 (66,7) | 2,37 (0,71-8,00) | 0,15 |
| FA | 20/457 (4,4) | 2/12 (16,7) | 4,37 (0,89-21,79) | 0,05 |
| Diuréticos 24 horas | 67/458 (14,6) | 5/12 (41,7) | 4,17 (1,29-13,52) | 0,01 |
| BB alta | 373/458 (81,4) | 7/12 (58,3) | 0,32 (0,01-1,00) | 0,045 |
| TFG < 60 ml/min | 76/371 (20,5) | 5/10 (50,0) | 3,39 (1,10-13,8) | 0,02 |
| Doença coronária 3 vasos | 84/458 (18,3) | 4/12 (33,3) | 2,23 (0,66-7,57) | 0,19 |
| Revascularização percutânea incompleta | 193/458 (42,1) | 7/12 (58,3) | 1,92 (0,60-6,15) | 0,26 |
| Idade, anos* | 62,4 ± 12,1 | 74,4 ± 7,6 | | < 0,01 |
| FEVE, %* | 55,4 ± 7,4 | 46,3 ± 6,8 | | < 0,01 |
| PTDVE, mmHg* | 22,6 ± 7,7 | 29,9 ± 6,6 | | < 0,01 |
| Pico Troponina I, U/L* | 34,9 ± 49,8 | 83,8 ± 103,4 | | < 0,01 |

BB: beta bloqueante; EAM: enfarte agudo do miocárdio; EAMCST: enfarte agudo do miocárdio com supra ST; FA: fibrilhação auricular; FEVE: fracção ejeção ventricular esquerda; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; PTDVE: pressão telediastólica do ventrículo esquerdo; TFG: taxa de filtração glomerular.

*Média e desvio padrão.

De notar que a PTDVE na nossa população não teve qualquer impacto prognóstico na mortalidade intra-hospitalar. Tal poderá estar relacionado com número mínimo de doentes com FEVE maior ou igual a 40% que foram admitidos numa estratégia invasiva, e que faleceram no hospital. Para além disso, dos doentes referenciados para cateterismo, em 111 doentes não foi determinada a PTDVE. A mortalidade intra-hospitalar deste grupo foi de 9%. A FEVE média neste grupo foi de $36,7 \pm 10,0$ [versus $52,6 \pm 11,6\%$, ($p < 0,01$); para os doentes que foram admitidos numa estratégia invasiva sem determinação da PTDVE, e que sobreviveram ao hospital]. Estes dados reforçam a importância da FEVE no prognóstico intra-hospitalar durante uma fase aguda de uma SCA.

Resultado não habitual – variáveis modificáveis

A readmissão por ICC não é um resultado clássico da maior parte dos estudos relativos a SCA, em detrimento dos resultados isquémicos, mas já foi estudado no passado por diferentes autores⁶. Para além disso a relação entre ICC e doença coronária é bem reconhecida. De acordo com um documento orientador da Sociedade Europeia de Cardiologia, as SCA, e a doença coronária são a principal causa de ICC no mundo ocidental¹¹. Tendo em atenção a prescrição de diuréticos às 24 horas da admissão (um marcador de sobrecarga hídrica), notamos que não existe concordância entre os valores da PTDVE, e a sobrecarga hídrica pulmonar. Tal parece um contra-senso, mas está de acordo com dados de outros estudos sobre pressões de enchimento ventriculares esquerdas. Assim, analisando o estudo *SAVE*, 89 doentes de 141 (63%) com PTDVE maior ou igual a 30 mmHg, foram classificados como estando em classe Killip I⁷. Pelo contrário, foi demonstrado que a PTDVE esteve elevada mesmo em doentes sem sinais de ICC, e que esta elevação em conjunto com um aumento da frequência

Tabela 6 Análise multivariada: readmissão por insuficiência cardíaca descompensada um ano após a SCA

| Variáveis | HR | IC 95% | P valor |
|--------------------------------|-------|------------|---------|
| PTDVE (5 em 5) | 1,97 | 1,10-3,54 | 0,02 |
| Idade (10 em 10) | 1,98 | 1,00-3,92 | 0,052 |
| FA | 3,34 | 0,35-31,62 | 0,29 |
| TFG < 60 ml/min | 2,06 | 0,55-7,75 | 0,29 |
| Diuréticos 24 horas | 1,94 | 0,51-7,43 | 0,33 |
| Pico Troponina I pico (5 em 5) | 0,98 | 0,89-1,09 | 0,79 |
| Beta bloqueante à data alta | 0,28 | 0,08-0,99 | 0,049 |
| FEVE (5 em 5) | 0,48 | 0,29-0,81 | < 0,01 |
| Chi square | 31,95 | | < 0,01 |

FA: fibrilhação auricular; FEVE: fracção ejeção ventricular esquerda; PTDVE: pressão telediastólica do ventrículo esquerdo; TFG: taxa de filtração glomerular.

cardíaca poderia ser um mecanismo de compensação para a manutenção do débito cardíaco durante a fase aguda de um enfarte agudo do miocárdio¹².

De acordo com o modelo de análise multivariada proposto para o objectivo primário, a maior parte das variáveis implicadas na readmissão por ICC no final do primeiro serão aparentemente não modificáveis, como a idade e a PTDVE. Em contrapartida, a prescrição de beta-bloqueante foi um factor protetor importante, conferindo uma redução do risco relativo de aproximadamente 70% para o referido resultado. Notamos que a taxa de prescrição de beta-bloqueante na população do estudo às 24 horas da admissão foi de 84% e que à data de alta se cifrou em 80%. De facto, há dados na literatura que explicam a importância do carvedilol (o beta-bloqueante mais prescrito na população) na diminuição

da fibrose intersticial, na redução da hipertrofia dos miócitos, no aumento da sensibilidade ao cálcio e na diminuição da expressão de proteínas Gs no miocárdio¹³. Tal contribui não só para a melhoria da função sistólica, como também para a preservação da função diastólica, como foi demonstrado por um estudo ecocardiográfico relativo à relação onda E onda A¹⁴.

Insuficiência cardíaca com fracção de ejeção ventricular esquerda preservada

De acordo com a publicação de 2007 da Sociedade Europeia de Cardiologia relativa à insuficiência cardíaca com função sistólica preservada, são necessários três critérios para o diagnóstico da mesma: função sistólica normal, ou ligeiramente deprimida (FEVE > 50%) na ausência de dilatação severa ventricular esquerda, sinais e sintomas de sobrecarga hídrica, e um marcador ecocardiográfico, laboratorial ou invasivo de relaxamento ventricular esquerdo anormal ou de um aumento da distensibilidade ou rigidez diastólica¹⁵.

Relativamente ao limite de 50% proposto pelo documento orientador mais recente da Sociedade Europeia de Cardiologia¹¹, substituí o de 45% da recomendação de 1998¹⁶. Após a análise da principal referência do documento orientador, baseada no estudo *CHARM (Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality)*, percebe-se que do ponto de vista prognóstico, a FEVE com valor superior a 45% perde significado estatístico como preditora de vários resultados (morte, enfarte, acidente vascular cerebral). Aliás, nos modelos propostos que analisaram a FEVE de 10 em 10%, com início nos 22%; no grupo com FEVE superior a 42%, os intervalos de confiança atingiram sempre a unidade. Isto serve para justificar, como citado no documento orientador, que o critério de 50% é arbitrário. Por sua vez, um documento da Sociedade Americana de Insuficiência Cardíaca define função sistólica preservada, como uma FEVE superior a 40, ou 45, ou 50%¹⁷. Dada a incerteza prognóstica relativa ao melhor limiar da FEVE, e ao valor utilizado no estudo previamente citado (*SAVE*), optamos por escolher o *cutoff* de 40% para a FEVE.

A PTDVE, mesmo num contexto de função sistólica preservada, por si só não será sinónima de ICC com função sistólica preservada, mas com certeza que é um marcador de uma anomalia ventricular ou vascular relacionada com o relaxamento ventricular esquerdo, que poderá conduzir a tal condição. A PTDVE pode ser influenciada pela pré-carga e pós-carga, e é uma variável relativamente dinâmica, isto é; a revascularização, a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, de outros vasodilatadores e de diuréticos podem influenciar diretamente a distensibilidade miocárdica e o valor das pressões de enchimento¹⁸.

Foi demonstrado que a elevação da PTDVE no contexto de uma SCA está diretamente relacionada com a redução da perfusão coronária epicárdica e com uma diminuição da perfusão miocárdica⁶. Por outro lado, a elevação da PTDVE também influencia por si só a perfusão miocárdica, porque conduz a um aumento da resistência vascular e a uma consequente redução da microcirculação coronária¹⁹.

Vários mecanismos fisiopatológicos podem explicar a relação da PTDVE com a distensibilidade miocárdica, e com a perfusão miocárdica. Desta forma, o aumento da PTDVE

numa população de doentes com FEVE maior ou igual a 40% durante uma SCA poderá estar associado com a presença de isquémia, *stunning myocardium*, fibrose miocárdica, ou mesmo com alterações da microcirculação coronária. No contexto apresentado, julgamos que a PTDVE deverá ser considerada na abordagem global do risco cardiovascular de um doente com uma SCA (a curto e longo prazo), dado o impacto prognóstico revelado e as correlações fisiopatológicas apresentadas.

Limitações

Apesar de se tratar de um estudo prospectivo com uma análise retrospectiva dos resultados, a PTDVE não foi determinada para 14% dos doentes submetidos a cateterismo cardíaco. Para além do referido não dispomos de outra medição da PTDVE, pelo que não podemos avaliar a influência da revascularização e da terapêutica médica durante a admissão na mesma. Assinalamos também a dimensão relativamente curta da amostra em estudo.

Conclusão

A elevação da PTDVE foi um achado frequente na fase aguda de uma população com FEVE maior ou igual a 40% submetida a estratégia invasiva no contexto de uma SCA. A PTDVE teve um impacto prognóstico importante a longo prazo na referida população, dado que foi um predictor independente de uma readmissão por ICC um ano após o evento inicial.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Little W. Assessment of normal and abnormal cardiac function. Braunwald's Heart Disease. 6ª ed. Filadélfia, PA: WB Saunders Company; 2001. p. 479-503.
2. Brutsaert D, Sys S, Gillebert T. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol. 1993;22:318-25.
3. Poulsen S, Jensen S, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first myocardial infarction. Am Heart J. 1999;137:910-18.
4. Forrester J, Diamond G, Swan H. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1977;39:137-45.
5. Siniorakis E, Arvanitakis S, Voyatzopoulos G, et al. Hemodynamic classification in acute myocardial infarction. Chest. 2000;117:1286-90.
6. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, et al., em nome do TIMI Study Group. Association of epicardial and tissue-level reperfusion with left ventricular end-diastolic pressure in ST-elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2004;17:177-84.

7. Mielniczuk L, Lamas G, Flaker G, et al. Left ventricular end-diastolic pressure and risk of subsequent heart failure in patients following an acute myocardial infarction. *Congest Heart Fail.* 2007;13:209-14.
8. Thygesen K, Alpert J, White H, on nome do Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525-38.
9. Teixeira R, Lourenço C, Baptista R, et al. Invasive versus conservative strategy in non-ST elevation acute coronary syndromes: data from a single Portuguese center. *Rev Port Cardiol.* 2009;28:355-73.
10. Bronzwaer J, Bruyne B, Ascoop C, et al. Comparative effects of pacing-induced and balloon coronary occlusion ischemia on left ventricular diastolic function in man. *Circulation.* 1991;84:211-22.
11. Diskstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al., en nome do Authors/Task Force members; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388-442.
12. Hamosh P, Conh J. Left ventricular function in acute myocardial infarctions. *J Clin Invest.* 1971;50:523-30.
13. Paulus H, Heerebeek H, Boontje N, et al. Distinct myocardial effects of beta-blocker therapy in heart failure with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2009;30:1863-72.
14. Bergstrom A, Anderson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:453-61.
15. Paulus W, Tschope C, Sanderson J, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:2539-50.
16. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:990-1003.
17. Lindenfeld J, Albert N, Boehmer J, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16:e1-e194.
18. Moller J, Hillis G, Oh J, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;145:2207-12.
19. Doi Y, Masuyama T, Yamamoto K. Coronary back flow pressure is elevated in association with increased left ventricular end-diastolic pressure in humans. *Angiology.* 1996;47:1047-51.