

Escores de Risco de Tromboembolismo e de Sangramento e Preditores de Morte Cardíaca em uma População com Fibrilação Atrial

Thromboembolism and Bleeding Risk Scores and Predictors of Cardiac Death in a Population with Atrial Fibrillation

Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Pollyana Arдавicius e Silva, Marcos Correia Lima, Lívia Tanure Sant'Anna, Túlio Corrêa Silva, Pedro Henrique Vilela Moreira, Robert Moreira Gandra, Túlio Ramos Cavalcanti, Plínio Henrique Vaz Mourão
Universidade Federal de Minas Gerais, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia comum, com risco de embolia sistêmica e morte. Apresenta etiologia reumática em até 32% dos países em desenvolvimento, cujos dados de anticoagulação e evolução são escassos.

Objetivos: Verificar as variáveis preditoras de morte cardíaca (MC) conforme o perfil clínico, os escores de tromboembolismo e de sangramento dos pacientes com FA de uma única instituição universitária, com alta prevalência de cardiopatia reumática.

Métodos: Foram estudados 302 pts com FA, média de idade 58,1 anos; 161 mulheres; 96 pts com etiologia reumática. Os pts foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, ao cálculo dos escores de risco e ao seguimento clínico médio de 12,8 meses.

Resultados: 174 pts estavam em uso de varfarina. As médias dos escores HAS-BLED e ATRIA foram de 1,4 e de 1,2, respectivamente. O cálculo da fração dos valores da razão normalizada internacional dentro do intervalo terapêutico foi de 45,8%. Houve MC em 30 pts (9,9%) e 41 apresentaram algum tipo de hemorragia em decorrência do uso de varfarina. Pela análise univariada, houve significância estatística entre MC e FA permanente, pressões arteriais, disfunção sistólica, R₂CHADS₂, CCS, EHRA e HAS-BLED. Não houve associação com FA valvar. Por meio da análise multivariada, a pressão arterial sistêmica e da artéria pulmonar, a classificação CCS e a disfunção sistólica apresentavam significância estatística.

Conclusões: Não houve associação entre MC e FA valvar. Os preditores independentes de MC foram medidas baixas de pressão arterial, escores mais elevados da classificação CCS e a presença de disfunção ventricular sistólica. (Arq Bras Cardiol. 2017; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Tromboembolismo/complicações; Hemorragia; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Fibrilação Atrial/complicações.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia, with risk of systemic embolism and death. It presents rheumatic etiology in up to 32% of developing countries, whose anticoagulation and evolution data are scarce.

Objectives: to determine the predictors of cardiac death considering the clinical profile, thromboembolism and bleeding scores of patients with AF of a single center, with high prevalence of rheumatic heart disease.

Methods: 302 patients with AF were studied, mean age 58.1 years; 161 women; 96 pts with rheumatic etiology. Patients underwent clinical and laboratory evaluation, measurement of risk scores and the mean follow-up of 12.8 months.

Results: 174 were using warfarin. The averages of the HAS-BLED and ATRIA scores were 1.4 and 1.2, respectively. Percent time in therapeutic range of international normalized ratio was 45.8. Thirty patients (9.9%) had cardiac death and 41 had some type of bleeding due to warfarin. By univariate analysis, there was statistical significance between cardiac death and permanent AF, blood pressure, systolic dysfunction, R₂CHADS₂, CCS, EHRA and HAS-BLED. There was no association with valvular AF. By multivariate analysis, systemic arterial and pulmonary artery pressures, classification CCS and systolic dysfunction showed statistical significance.

Conclusions: There was no association between cardiac death and valvular AF. Independent predictors of cardiac death were low measures of blood pressure, higher score CCS classification and the presence of systolic ventricular dysfunction. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):5-13)

Keywords: Thromboembolism/complications; Hemorrhage; Cardiovascular Diseases/mortality; Atrial Fibrillation/complications.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva •
Avenida Alfredo Balena, 190, sala 246, Centro, CEP 30130100. Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: roselisboa@cardiol.br
Artigo recebido em 03/06/16, revisado em 22/01/17, aceito em 09/03/17

DOI: 10.5935/abc.20170064

Introdução

A fibrilação atrial (FA) afeta 2% da população, com aumento de sua prevalência com a idade, alcançando a taxa de 15% naqueles com 80 anos, sendo que metade dos pacientes com FA apresentam idade igual ou superior a 75 anos.^{1,2} Além dessa importância epidemiológica, essa arritmia está associada à piora da qualidade de vida e da tolerância aos esforços, aos fenômenos tromboembólicos, à internação, à insuficiência cardíaca (IC), além de duplicar a taxa de mortalidade.^{1,3-6} A FA aumenta em 5 vezes o risco de acidente vascular encefálico, o qual também aumenta com a idade, com um risco de 1,5% naqueles entre 50 e 59 anos e de 23,5% entre 80 e 89 anos de idade.^{1,3} Entre pacientes com FA valvar de etiologia reumática, o risco é 17 vezes o da população geral e de 5 vezes em relação aos pacientes com FA não valvar.⁷ Devido ao risco de tromboembolismo, há indicação de anticoagulação oral para esses pacientes. Entretanto, essa terapia apresenta complicações, com uma incidência anual de sangramento de 2,1 por 100 indivíduos, resultando em uma taxa de mortalidade entre 13 e 33%.^{8,9} Por isso, uma adequada estratificação de risco de tromboembolismo e sangramento é mandatória.

A valvopatia reumática é uma doença com alta prevalência em países em desenvolvimento, contudo ainda é negligenciada.¹⁰ Na FA essa etiologia apresenta percentuais distintos, entre 2,2%, em países desenvolvidos, a 31,5%, naqueles em desenvolvimento.¹¹ Há escassos dados atuais sobre tratamento e evolução de pacientes com FA e cardiopatia reumática.¹¹⁻¹³ Por conseguinte, os objetivos deste trabalho são analisar o perfil clínico, os escores de tromboembolismo e de sangramento dos pacientes com FA de uma única instituição universitária e verificar as variáveis preditoras de mortalidade cardíaca.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e prospectivo. A população foi constituída por 302 pacientes consecutivos, com FA, provenientes do ambulatório e enfermaria de Cardiologia e que aceitaram participar do estudo. Os pacientes foram selecionados durante o período de um ano. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, ao eletrocardiograma de 12 derivações, ao ecocardiograma transtorácico e a exames de patologia clínica. O diagnóstico de FA foi feito por meio de eletrocardiograma por ocasião de sintomas ou em virtude de ritmo cardíaco irregular. No momento da inclusão no estudo, os seguintes escores foram calculados para todos os pacientes: escore de tromboembolismo do ACC (*American College of Cardiology*),⁷ escores de sangramento HAS-BLED e ATRIA,^{14,15} e as classificações de gravidade dos sintomas e impacto na qualidade de vida da CCS (*Canadian Cardiovascular Society*)¹⁶ e da EHRA (*European Heart Rhythm Association*),¹ e o escore de Framingham¹⁷ para predição de acidente vascular encefálico (F1) e para predição de morte ou acidente vascular encefálico (F2). Já os escores CHADS₂, R₂CHADS₂ e CHA₂DS₂-VAS_C^{1,14,18} foram calculados apenas para os casos com FA não valvar. Foram registradas as intercorrências clínicas como eventos tromboembólicos, hemorrágicos e a morte cardíaca.

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, para variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio padrão) para as variáveis contínuas. Os testes de Mann-Whitney e do qui-quadrado ou de Fisher foram utilizados para comparar as diferenças entre as variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Foi realizada a análise de sobrevida pela curva de Kaplan-Meier, considerando-se a ocorrência de morte cardíaca. Foi utilizada a análise de regressão logística pelo método *Stepwise*, sendo a variável dependente a ocorrência de morte cardíaca, considerando-se as variáveis com $p \leq 0,10$ na análise univariada. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados

Características da população, escores de tromboembolismo e de sangramento

A casuística foi composta por 302 pacientes que foram acompanhados por $12,8 \pm 11,8$ meses (entre 15 dias a 66 meses), sendo 161 (53,3%) do gênero feminino. A idade média foi de $58,1 \pm 15,1$ anos, variando de 18 a 92 anos. Os dados clínicos, os escores calculados e os valores referentes ao ecocardiograma estão dispostos na Tabela 1. Apresentavam disfunção ventricular sistólica, definida como a fração de ejeção inferior a 50%, 112 pacientes (37,1%). A cardiopatia valvar era de etiologia reumática em 96 pacientes. A disfunção valvar de etiologia reumática foi estenose mitral moderada/importante em 34 pacientes, insuficiência mitral moderada/importante em 10, dupla lesão mitral em 13, e 39 pacientes haviam sido submetidos previamente ao implante de prótese em posição mitral, sendo 10 com prótese mecânica. Três pacientes apresentavam prolapso de valva mitral com insuficiência moderada/importante. Entre os pacientes com FA não valvar não foram incluídos pacientes com alterações morfológicas valvares.

Os exames de patologia clínica, por ocasião da inclusão dos pacientes, demonstraram os seguintes valores médios: creatinina de $1,2 \pm 1,1$ mg/dL (variando de 0,3 a 11,4), clearance de creatinina pela fórmula de Cockcroft & Gault de $72,2 \pm 36,4$ mL/min (entre 4,4 e 233,7), sódio sérico de $137,4 \pm 4,2$ (120,0 a 150,0) mmol/L e potássio sérico de $4,2 \pm 0,6$ (1,3 a 6,3) mmol/L.

Por ocasião da inclusão no estudo, 174 pacientes (57,6%) estavam em uso de varfarina. Os escores HAS-BLED e ATRIA apresentaram os valores (médios) de $1,4 \pm 1,1$ e de $1,2 \pm 1,5$ (mediana de 1,0), respectivamente. Em 58 pacientes (19,2%) o HAS-BLED foi ≥ 3 e em 14 pacientes (4,6%) o ATRIA foi de alto risco.

Oitenta pacientes estavam em uso de antiarrítmico (4 em uso de sotalol, 11 em uso de propafenona e o restante em uso de amiodarona).

Seguimento clínico e curvas de sobrevida

Os pacientes que apresentavam distúrbios eletrolíticos e metabólicos foram tratados conforme seus distúrbios. Não houve interferência dos pesquisadores quanto à abordagem

Tabela 1 – Características clínicas e parâmetros ecocardiográficos dos pacientes

Variável	Número (proporção ou variação)
Sexo feminino (%)	161 (53%)
Idade (anos)	58,1 ± 15,1 (18-92)
IMC (Kg/m ²)	25,1 ± 5,5 (14,9-55,0)
FA paroxística	87 (28,8%)
FA persistente	45 (14,9%)
FA permanente	170 (56,2%)
Etiologia	
Valvopatia	99 (32,8%)
Miocardiopatia dilatada	95 (31,5%)
Cardiopatia hipertensiva	85 (28,1%)
Outros (isquêmica sem disfunção ventricular, congênita, pericardite constritiva, síndrome bradi-taquí)	11 (3,6%)
FA isolada	12 (4,0%)
Tromboembolismo prévio	62 (20,5%)
FC (bpm)	81 ± 19 (34-180)
PAS (mmHg)	121 ± 22 (60-200)
PAD (mmHg)	75 ± 13 (30-120)
Escore ACC	
risco baixo	25 (8,6%)
risco moderado	133 (44,0%)
risco alto	143 (47,4%)
CHADS ₂	1,7 ± 1,1 (0-5)
R ₂ CHADS ₂	2,5 ± 1,7 (0-7)
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	2,9 ± 1,8 (0-8)
F1 (%)	11,8 ± 8,8 (4-54)
F2 (%)	29,7 ± 21,4 (7-95)
CCS	2,6 ± 1,1 (0-4)
EHRA	2,7 ± 0,9 (1-4)
AE (mm)	50,7 ± 10,0 (30-84)
DDVE (mm)	55,5 ± 10,4 (33-86)
DSVE (mm)	40,6 ± 12,9 (17-81)
PSAP (mmHg)	43,6 ± 13,8 (10-101)
FEVE (Teicholz)	51,6 ± 17,3 (12-85)

IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca na posição supina; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica na posição supina; PAD: pressão arterial diastólica na posição supina; ACC: American College of Cardiology; escore de Framingham para predição de acidente vascular encefálico (F1) e para predição de morte ou acidente vascular encefálico (F2); CCS: Canadian Cardiovascular Society; EHRA: European Heart Rhythm Association; AE: diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do VE; DSVE: diâmetro sistólico VE; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; FE: fração de ejeção.

e terapias adotadas pelos médicos assistentes. Para controle da frequência cardíaca naqueles pacientes com FA persistente ou permanente, foram usados betabloqueadores, ou antagonistas dos canais de cálcio (verapamil ou diltiazem) e/ou digoxina.

Durante o seguimento clínico de 12,8 ± 11,2 (entre 15 dias e 66 meses), 181 (59,9%) pacientes usaram varfarina. O cálculo da fração dos valores da razão normalizada internacional (RNI) dentro do intervalo terapêutico (TTR) foi

de 45,8 ± 27,6 % (entre zero e 100%), e 22,9% dos pacientes evoluíram com TTR ≥ 60%. As médias dos escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VAS_c entre os pacientes que não usaram e aqueles que usaram varfarina foram de 1,8 versus 1,6 (p = 0,22) e de 3,2 versus 2,6 (p = 0,12), respectivamente.

Trinta pacientes (9,9%) faleceram por causa cardíaca e 41 (22,6%) apresentaram algum tipo de hemorragia em decorrência do uso de varfarina. As causas de morte

cardíaca foram: IC em 25 pacientes (83,3%), morte cardíaca súbita em 3 (10%) e trombose em prótese valvar mecânica em 2 (6,6%). Somente 6 pacientes (2%) apresentaram novo evento tromboembólico não fatal, sendo que 2 não estavam em uso regular de varfarina. A comparação das variáveis estudadas entre os pacientes que cursaram com e sem morte cardíaca estão dispostos na Tabela 2. Não houve influência do uso de antiarrítmico e a evolução para morte cardíaca (16,7% em uso de antiarrítmico apresentaram morte cardíaca e 27,5% em uso de antiarrítmico não cursaram com morte cardíaca, $p = 0,14$).

Entre os pacientes que faleceram por causa cardíaca, 24 (80%) apresentavam FA permanente ($p = 0,02$ pelo teste de *Log rank* (Mantel-Cox), intervalo de confiança de 95% entre 39,7 e 47,7). Utilizando a curva de Kaplan-Meier e considerando como base prognóstica a ocorrência de morte cardíaca, foram construídas curvas de sobrevida em relação às seguintes variáveis: cardiopatia de base, presença de disfunção ventricular sistólica e estratificação do escore R_2 CHADS₂ (risco baixo: pontuação de 0 e 1; risco intermediário: 2 e 3; risco alto: ≥ 4). Vinte e dois pacientes (73,3%) que evoluíram para morte cardíaca apresentavam miocardiopatia dilatada, 5 cardiopatia valvar reumática e 3 cardiopatia hipertensiva. Foi aplicado o teste de Mantel-Cox para comparar as curvas. Em relação à disfunção ventricular sistólica, a razão de chance foi de 8,1 ($p < 0,0001$) (intervalo de confiança de 95%: 3,2 – 20,7). Os dados estão plotados nas Figuras 1, 2 e 3. Não houve diferença quanto às curvas de sobrevida em relação aos escores HAS-BLED, EHRA e à classificação CCS.

Análise multivariada

Por meio da análise multivariada por *Stepwise* e considerando as variáveis com $p \leq 0,10$ na análise univariada associadas à morte cardíaca, as variáveis pressão arterial sistêmica (sistólica e diastólica), pressão sistólica da artéria pulmonar, classificação CCS e disfunção ventricular sistólica apresentavam significância estatística (Tabela 3).

Discussão

As características da população do presente estudo foram distintas de registros já publicados^{19,20} em relação à idade, ao gênero, e principalmente quanto a proporção de pacientes com FA valvar, que foi de 32,7%. Os registros anteriores foram multicêntricos e realizados em países desenvolvidos, com apenas 4,2% de pacientes com FA valvar, o que implicou em idade mais avançada (71,5 e 75 anos) e maior proporção de homens (60,1% e 57%). Em virtude desses fatores, a média dos escores de tromboembolismo e sangramento reportados naqueles registros também foram maiores, considerando-se o aumento da prevalência de aterosclerose e dos níveis pressóricos com a idade. Todavia, a classificação EHRA foi semelhante, visto que 70% dos pacientes do registro europeu¹⁹ apresentavam EHRA II ou III, assim como a proporção de pacientes com insuficiência cardíaca, entre 21,3% e 36%, nos registros citados, e de 31,4% no presente estudo.

A subutilização de anticoagulante oral é um aspecto já relatado na literatura, assim como o tratamento subterapêutico, com baixas taxas de TTR,²¹⁻²³ com melhoria da aderência à

terapia no decorrer do tempo, como demonstrado pelos estudos de registros.^{19,20} Entre pacientes de risco alto, com prévio acidente vascular encefálico ou isquêmico transitório, cerca de metade (variação de 19% a 81,3%) não foram tratados com anticoagulante.²² No registro europeu, recentemente publicado¹⁹ e com história prévia de embolia em 15,5% dos pacientes, 78% estavam em uso de algum antagonista da vitamina K e 6,1% em uso dos novos anticoagulantes orais, com 13,5% de pacientes com RNI lábil. Em consonância, no registro americano,²⁰ a média do TTR foi de 65%, com 17% dos pacientes com RNI abaixo da faixa terapêutica, demonstrando, também, uma maior aderência às diretrizes. No presente estudo, apesar de cerca de 60% dos pacientes usarem varfarina por ocasião de sua inclusão e durante seu seguimento, um terço dos pacientes apresentavam FA valvar e 20,5% com história de embolia prévia, observando-se labilidade do TTR em 77,1% dos pacientes, evidenciando uma inadequada aderência ao tratamento. Essa subutilização da anticoagulação oral também foi verificada em um inquérito feito em um país da África com 25,6% de pacientes com cardiopatia valvar e com 34,2% em uso de anticoagulante entre os pacientes elegíveis.²⁴

Dados contemporâneos demonstraram uma mortalidade anual de 5,8% atribuída à FA, alcançando até 8,3%, e que 57,4% dessas mortes foram de causa cardíaca, com 77,3% delas por IC.²⁵ No presente estudo, houve 9,9% de mortalidade cardíaca, com 83% por falência cardíaca, sendo que entre esses pacientes, 80% apresentavam FA permanente. Além disso, as curvas de sobrevida demonstraram maior mortalidade cardíaca entre os pacientes com disfunção ventricular sistólica, com uma razão de chance de 8,1. Essa concomitância de FA e IC, com mais da metade dos pacientes com FA apresentando IC e mais de um terço dos pacientes com IC apresentando FA,²⁶ traduzindo, um círculo vicioso, influencia de maneira adversa o prognóstico. Revisão sistemática e estudo de meta-análise confirmaram a associação entre mortalidade e disfunção sistólica em pacientes com FA, comparada com aquela de pacientes com FA, porém sem disfunção sistólica, durante o período de 2 anos.²⁷ Além disso, a apresentação de FA permanente foi a mais frequente entre aqueles com morte cardíaca no estudo multicêntrico europeu com seguimento de um ano.²⁵

O escore R_2 CHADS₂ foi publicado em 2013²⁸ e é calculado pelo acréscimo de mais 2 pontos ao CHADS₂ para pacientes com FA não valvar e com clearance de creatinina < 60 mL/min, para melhor estratificação de risco de eventos tromboembólicos. Não há estudos sobre esse escore e a mortalidade cardíaca em pacientes com FA. No estudo em questão, o escore R_2 CHADS₂ discriminou os pacientes que apresentaram morte cardíaca, diferente dos demais escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VAS_C. Há influência da idade, do gênero, da etnia e do peso na estimativa da função renal. A fórmula de Cockcroft & Gault²⁹ foi desenvolvida com uma população de 249 pacientes com idades entre 18 e 92 anos, intervalo idêntico ao da população do presente estudo. Estudo com 925 pacientes com média de idade de 69 anos, variando de 59 a 75,5 anos, comparando as três fórmulas [Cockcroft-Gault, MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease Study), e CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)] demonstrou que a primeira apresentou maior acurácia, inclusive comparando grupos com FE $< 40\%$ e $\geq 40\%$.³⁰ Quanto ao escore R_2 CHADS₂, estudo

Tabela 2 – Comparação das médias e proporções das variáveis entre o grupo de pacientes que cursaram sem e com morte cardíaca

Variáveis	Grupo sem MC (n = 272)	Grupo com MC (n = 30)	Valor p
Idade (anos)	58,7 ± 15,1	53,7 ± 13,8	0,14
Sexo feminino	146 (53,6%)	15 (50,0%)	0,59
IMC (Kg/m ²)	25,3 ± 5,3	24,2 ± 6,3	0,13
FA permanente	146 (53,7%)	24 (80,0%)	0,01
FA valvar	93 (34,1%)	6 (20,0%)	0,11
FC (bpm)	81,0 ± 19,0	80,3% ± 16,7	0,93
PAS (mmHg)	123,7 ± 20,8	102,0 ± 20,1	< 0,0001
PAD (mmHg)	75,7 ± 13,2	68,1 ± 13,0	0,004
AE (mm)	49,7 ± 9,4	57,9 ± 12,0	0,001
DDVE (mm)	54,7 ± 9,8	64,3 ± 12,3	< 0,0001
DSVE (mm)	39,5 ± 12,2	52,2 ± 14,7	< 0,0001
PASP (mmHg)	42,3 ± 13,3	51,3 ± 12,8	< 0,0001
FE VE (%)	53,2 ± 16,4	37,0 ± 18,4	< 0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,2 ± 1,1	1,4 ± 0,6	0,004
Clearance de creatinina (mL/min)	72,8 ± 37,2	57,5 ± 26,5	0,01
Sódio (mmol/L)	137,9 ± 3,9	134,3 ± 4,5	< 0,0001
Potássio (mmol/L)	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,8	0,23
Uso de varfarina	149 (54,7%)	19 (63,3%)	0,37
TTR	126 (46,3%)	13 (42,3%)	0,66
Pts que cursaram com hemorragia	57 (21,0%)	11 (36,3%)	0,10
CCS	2,5 ± 1,1	3,1 ± 1,0	0,01
EHRA	2,7 ± 0,9	3,2 ± 0,9	0,02
ACC de alto risco	130 (47,7%)	9 (30,0%)	0,10
CHADS ₂	1,7 ± 1,2	1,5 ± 0,7	0,60
R ₂ CHADS ₂	2,4 ± 1,7	3,0 ± 1,1	0,02
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	2,9 ± 1,8	2,6 ± 1,4	0,59
F1 (%)	12,0 ± 8,6	8,5 ± 5,3	0,03
F2 (%)	30,1 ± 22,0	26,2 ± 14,1	0,90
HAS-BLED	1,4 ± 1,1	1,8 ± 0,9	0,01
ATRIA	1,2 ± 1,6	1,0 ± 1,1	0,68

MC: morte cardíaca; IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca na posição supina; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica na posição supina; PAD: pressão arterial diastólica na posição supina; pts: pacientes; ACC: escore do American College of Cardiology; escore de Framingham para predição de acidente vascular encefálico (F1) e para predição de morte ou acidente vascular encefálico (F2); CCS: Canadian Cardiovascular Society; EHRA: European Heart Rhythm Association; AE: diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do VE; DSVE: diâmetro sistólico VE; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; FE: fração de ejeção; VE: ventrículo esquerdo; TTR: fração dos valores do RNI (razão normalizada internacional) dentro do intervalo terapêutico; Pts: pacientes.

recente³¹ com 524 pacientes com FA demonstrou a utilidade do mesmo para predizer acidente vascular encefálico também em pacientes com insuficiência renal importante, comparando com os escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VAS_c.

Apesar de diversas variáveis apresentarem associação com morte cardíaca, os preditores independentes dessa evolução foram a pressão arterial sistêmica, a classificação CCS, a disfunção sistólica e a pressão arterial sistólica da artéria pulmonar. Um estudo de coorte³² com pacientes com FA demonstrou que a pressão arterial sistólica basal < 120 mmHg esteve associada à mortalidade cardiovascular naqueles com disfunção ventricular sistólica durante um seguimento médio de 41 meses,

corroborando os resultados do presente estudo. Em uma revisão sistemática com pacientes com IC, a pressão arterial sistólica mais elevada foi um marcador favorável de prognóstico.³³

Em relação à classificação CCS, a qual foi validada quanto à qualidade de vida de pacientes com FA,³⁴ seu valor como variável independente deve-se à sua graduação, visto que pacientes com sintomas de IC secundária à arritmia são classificados na categoria 4. Por outro lado, apesar da associação entre o escore EHRA e a morte cardíaca, o mesmo não foi preditor daquele desfecho. Esse achado também foi reportado em outra coorte de pacientes com FA, com associação do escore à internação e não à mortalidade.³⁵

Artigo Original

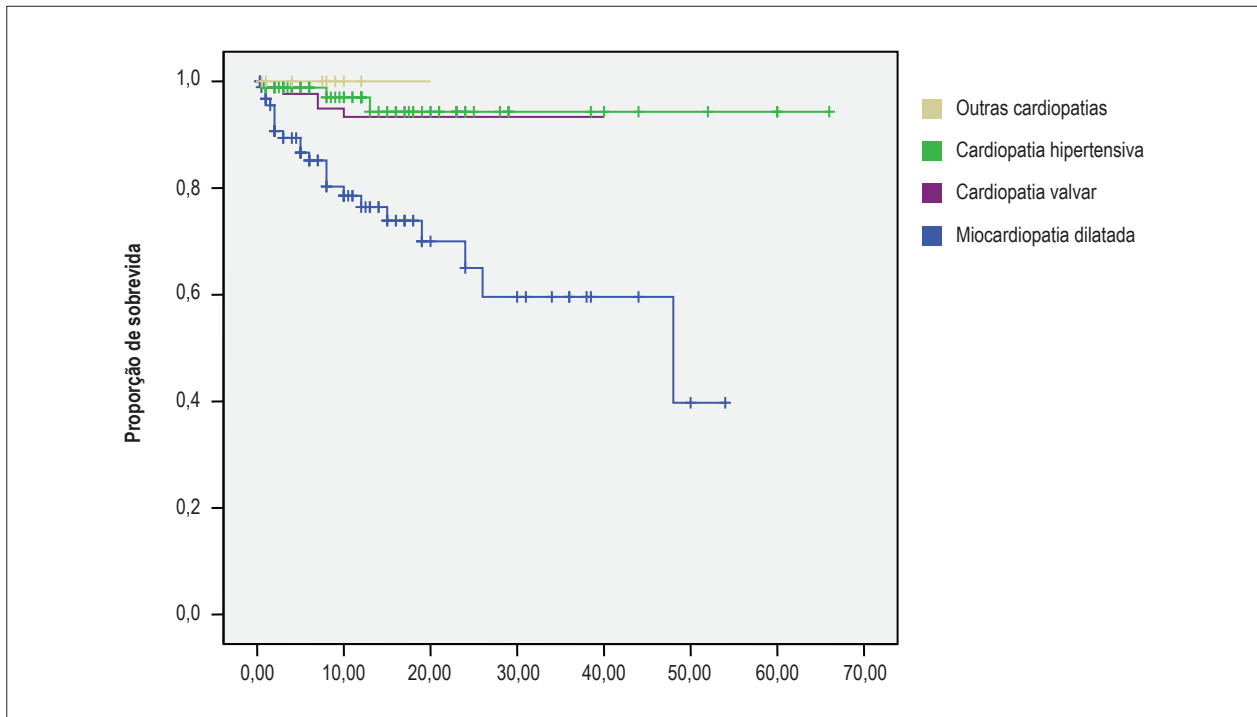


Figura 1 – $p < 0,0001$ Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de morte cardíaca dos pacientes em relação à cardiopatia de base.

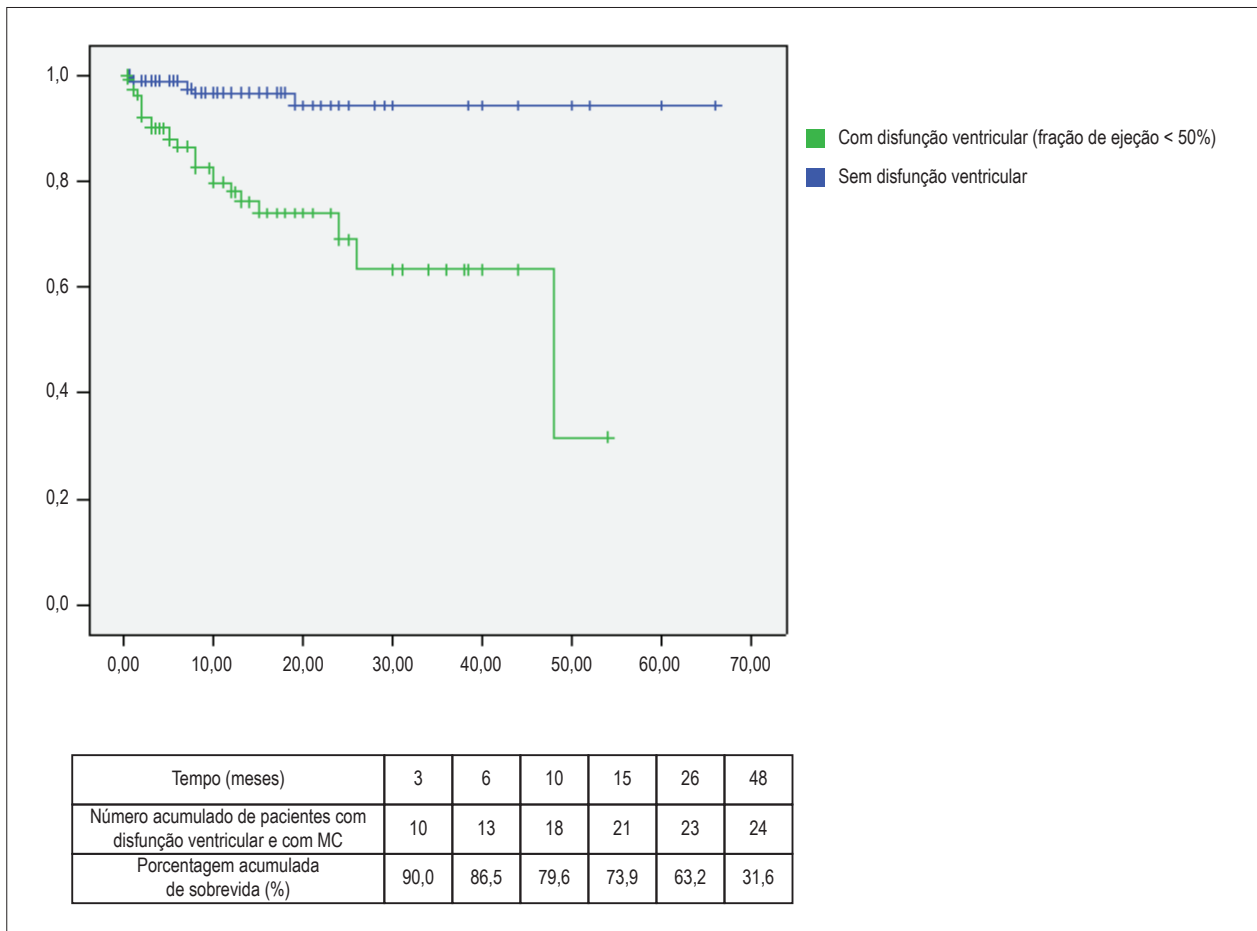


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier e porcentagem acumulada de sobrevida livre de morte cardíaca (MC) dos pacientes em relação à presença de disfunção ventricular sistólica.

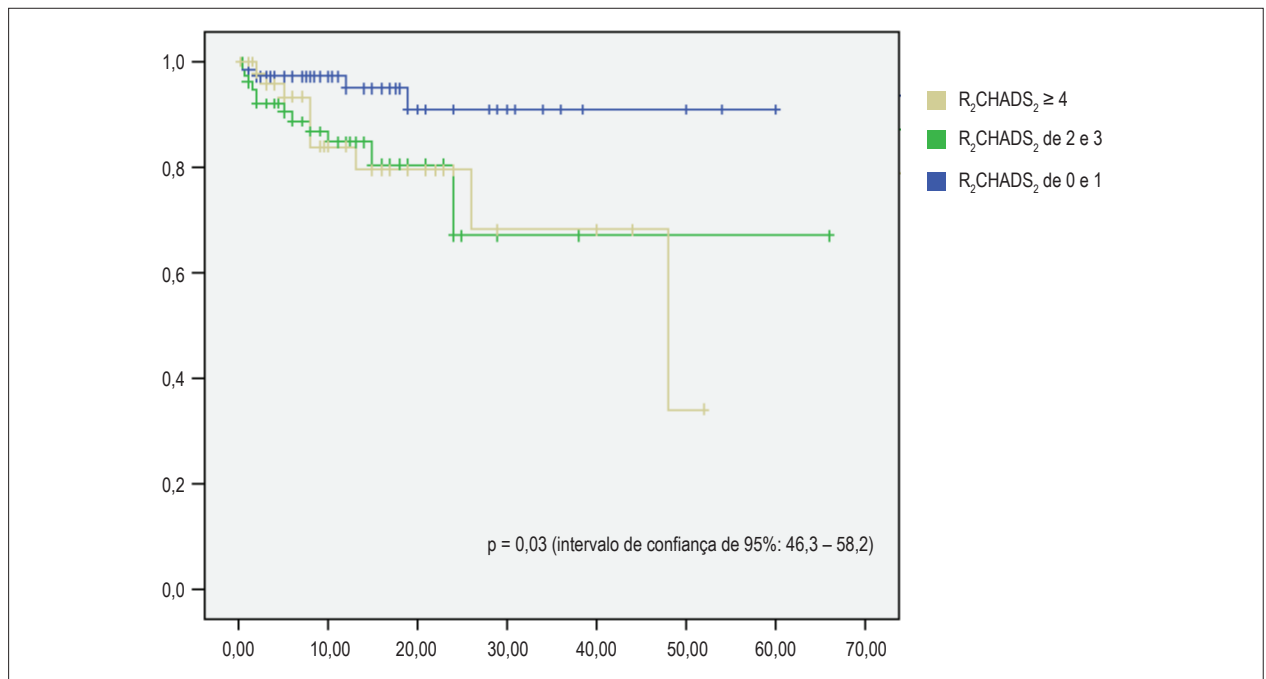


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de morte cardíaca (MC) dos pacientes em relação à estratificação do escore R_2CHADS_2 .

Tabela 3 – Análise multivariada quanto à variável dependente morte cardíaca

Variáveis independentes	Valor p
PAS (mmHg)	0,001
PAD (mmHg)	0,033
Classificação CCS	0,002
PSAP (mmHg)	0,006
Disfunção sistólica VE (FE < 0,50)	0,044

PAS: pressão arterial sistólica na posição supina; PAD: pressão arterial diastólica na posição supina; CCS: Canadian Cardiovascular Society; PSAP: pressão arterial sistólica da artéria pulmonar; VE: ventrículo esquerdo.

A hipertensão pulmonar tem sido associada à morbidade e mortalidade, inclusive naqueles pacientes com pressão sistólica da artéria pulmonar limítrofe.^{36,37} Sua causa mais prevalente são as cardiopatias do ventrículo esquerdo, com fração de ejeção diminuída ou preservada, e a valvopatia mitral. Portanto, este achado no presente estudo demonstrou o que já está relatado na literatura.

Limitações do estudo

As principais limitações deste estudo são o tamanho da população e o fato de ser unicêntrico, o que não reflete as disparidades de abordagem desses pacientes entre instituições e regiões. Além disso, não foi investigada a

influência de intervenções como reversão ou ablação da arritmia na evolução dos pacientes.

Conclusões

Na população com FA e alta prevalência de FA valvar reumática, houve uma subutilização de anticoagulante oral, a despeito de menores escores de sangramento e de tromboembolismo em relação aos reportados na literatura. A sobrevida foi menor naqueles com FA permanente, com miocardiopatia dilatada e com R_2CHADS_2 de risco alto. Os preditores independentes de morte cardíaca foram medidas baixas de pressão arterial sistêmica, escores mais elevados da classificação CCS, a presença de disfunção ventricular sistólica e a hipertensão pulmonar.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva RMFL. Obtenção de dados: Silva RMFL, Silva PA, Lima MC, Sant'Anna LT, Silva TC, Moreira PHV, Gandra RM, Cavalcanti TR, Mourão PHV. Análise e interpretação dos dados: Silva RMFL, Silva PA, Lima MC, Sant'Anna LT, Silva TC, Moreira PHV, Gandra RM, Cavalcanti TR, Mourão PHV. Análise estatística: Silva RMFL. Redação do manuscrito: Silva RMFL. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva RMFL.

Referências

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
2. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*. 2012;14(11):1553-9.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
4. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(9):986-92.
7. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:e149-246.
8. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96.
9. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace*. 2013;15(6):787-97.
10. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379(9819):953-64.
11. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015;36(18):1115-22.
12. Mesas CE, Veloso HH, de Paola AA. Anticoagulation for atrial fibrillation: Underutilization in a Brazilian tertiary outpatient clinic. *Clin Cardiol*. 2004; 27(11):592-3.
13. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

- and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014; 129(15):1568-76.
14. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):861-7.
15. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21):e1-76.
16. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, et al. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol*. 2006;22(5):383-6.
17. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003; 290(8):1049-56.
18. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127(2):224-32.
19. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6-14.
20. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141-8.
21. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010; 123(7):638-45.
22. Hess PL, Mirro MJ, Diener HC, Eikelboom JW, Al-Khatib SM, Hylek EM, et al; Atrial Fibrillation Think-Tank Participants. Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J*. 2014; 168(3):239-47.

23. Palomäki A, Mustonen P, Hartikainen JE, Nuotio I, Kiviniemi T, Ylitalo A, et al. Underuse of anticoagulation in stroke patients with atrial fibrillation - the FibStroke Study. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):133-9.
24. Ntep-Gweth M, Zimmermann M, Meiltz A, Kingue S, Ndobu P, Urban P, Bloch A. Atrial fibrillation in Africa: clinical characteristics, prognosis, and adherence to guidelines in Cameroon. *Europace*. 2010;12(4):482-7.
25. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*. 2014;35(47):3365-76.
26. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved vs. reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.
27. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15; 203:660-6.
28. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonistism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127(2):224-32.
29. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
30. Zamora E, Lupón J, Vila J, Urrutia A, de Antonio M, Sanz H, et al. A. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and Cockcroft-Gault formulas. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(19):1709-15.
31. Bautista J, Bella A, Chaudhari A, Pekler G, Sapra KJ, Carbajal R, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R₂CHADS₂ to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J*. 2015;8(2):226-33.
32. Tremblay-Gravel M, Khairy P, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Cadrin-Tourigny J, et al. Systolic blood pressure and mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from the AFFIRM and AF-CHF studies. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(11):1168-74.
33. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, Mayet J, Francis DP. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*. 2009;95(1):56-62.
34. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(3):218-24.
35. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-402.
36. Shah SJ. Pulmonary hypertension. *JAMA*. 2012;308(13):1366-74. 308(13):1366-74.
37. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 2016;133(13):1240-8.