

Índice de Volume Atrial Esquerdo e Predição de Eventos em Síndrome Coronária Aguda: Registro Solar

Left Atrial Volume Index and Prediction of Events in Acute Coronary Syndrome: Solar Registry

Jose Alves Secundo Junior¹, Marcos Antonio Almeida Santos^{1,2}, Gustavo Baptista de Almeida Faro¹, Camile Bittencourt Soares¹, Allysson Matos Porto Silva¹, Paulo Fernando Carvalho Secundo¹, Clarissa Karine Cardoso Teixeira¹, Joselina Luzia Menezes Oliveira^{1,2}, Jose Augusto Soares Barreto Filho^{1,2}, Antônio Carlos Sobral Sousa^{1,2}

Universidade Federal de Sergipe¹; Centro de Ensino e Pesquisa e Laboratório de Ecocardiografia (ECOLAB) do Hospital e Fundação São Lucas², Aracaju, SE - Brasil

Resumo

Fundamento: Portadores de síndrome coronária aguda (SCA) com aumento do índice de volume atrial esquerdo (IVAE) apresentam pior prognóstico em longo prazo segundo alguns estudos internacionais. Todavia, há carência de estudos nacionais ratificando esta predição.

Objetivo: Avaliar o IVAE como preditor de evento cardiovascular maior (ECM) em seguimento tardio de pacientes com SCA.

Métodos: Coorte prospectiva de 171 pacientes com diagnóstico de SCA e com IVAE calculado dentro de 48 horas após evento índice. Portadores de IVAE normal (≤ 32 ml/m²) e de IVAE aumentado (> 32 ml/m²) foram comparados quanto às características clínicas e ecocardiográficas, evolução intra e extra-hospitalar e ocorrência, em até 365 dias, de ECM.

Resultados: Um total de 78 pacientes (45%) apresentaram IVAE > 32 ml/m². Ocorreu associação entre IVAE aumentado e maior idade, índice de massa corpórea, hipertensão arterial, história de infarto agudo do miocárdio e angioplastia prévia, assim como menor clearance de creatinina e fração de ejeção. Na evolução hospitalar, o edema agudo de pulmão foi mais frequente em pacientes com IVAE aumentado (14,1% vs. 4,3%, $p = 0,024$). Após a alta hospitalar, a ocorrência do desfecho composto para ECM foi significativamente superior ($p = 0,001$) no grupo com IVAE aumentado (26%) quando comparado ao grupo de IVAE normal (7%) [RR (IC 95%) = 3,46 (1,54-7,73) vs. 0,80 (0,69-0,92)]. Na regressão de Cox, IVAE aumentado elevou a probabilidade de ECM (HR = 3,08; IC 95% = 1,28-7,40; $p = 0,012$).

Conclusão: O aumento do IVAE é importante preditor de ECM em um ano de seguimento. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(4):282-291)

Palavras-chave: Síndrome Coronária Aguda; Volume Cardíaco; Átrios do Coração.

Abstract

Background: According to some international studies, patients with acute coronary syndrome (ACS) and increased left atrial volume index (LAVI) have worse long-term prognosis. However, national Brazilian studies confirming this prediction are still lacking.

Objective: To evaluate LAVI as a predictor of major cardiovascular events (MCE) in patients with ACS during a 365-day follow-up.

Methods: Prospective cohort of 171 patients diagnosed with ACS whose LAVI was calculated within 48 hours after hospital admission. According to LAVI, two groups were categorized: normal LAVI (≤ 32 mL/m²) and increased LAVI (> 32 mL/m²). Both groups were compared regarding clinical and echocardiographic characteristics, in- and out-of-hospital outcomes, and occurrence of ECM in up to 365 days.

Results: Increased LAVI was observed in 78 patients (45%), and was associated with older age, higher body mass index, hypertension, history of myocardial infarction and previous angioplasty, and lower creatinine clearance and ejection fraction. During hospitalization, acute pulmonary edema was more frequent in patients with increased LAVI (14.1% vs. 4.3%, $p = 0.024$). After discharge, the occurrence of combined outcome for MCE was higher ($p = 0.001$) in the group with increased LAVI (26%) as compared to the normal LAVI group (7%) [RR (95% CI) = 3.46 (1.54-7.73) vs. 0.80 (0.69-0.92)]. After Cox regression, increased LAVI increased the probability of MCE (HR = 3.08, 95% CI = 1.28-7.40, $p = 0.012$).

Conclusion: Increased LAVI is an important predictor of MCE in a one-year follow-up. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(4):282-291)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Cardiac Volume; Heart Atria.

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

Correspondência: José Alves Secundo Júnior •
Rua Terencio Sampaio, 215. Ap. 1102, Grageru. CEP 49025-700, Aracaju, SE – Brasil
E-mail: jrsecundo@yahoo.com.br
Artigo recebido em 12/02/14; revisado em 23/04/14; aceito em 30/04/14

DOI: 10.5935/abc.20140122

Introdução

A síndrome coronária aguda (SCA) constitui uma das principais causas de mortalidade cardiovascular do mundo moderno e a função ventricular esquerda é importante marcador de prognóstico nesses pacientes¹. Pacientes portadores de SCA e sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) têm pior prognóstico. De maneira geral, recomenda-se que esses pacientes sejam encaminhados ao serviço de cardiologia intervencionista para se submeterem a técnicas de reperfusão. Assintomáticos, porém com evidências de disfunção subclínica, também têm pior prognóstico^{2,3}. Adicionalmente, especula-se que o tratamento adequado possa beneficiar esse subgrupo. Em consequência, há necessidade de desenvolvimento e identificação de marcadores precoces de disfunção de ventrículo esquerdo (VE) para selecionar candidatos ideais à terapia invasiva^{2,3}.

A função diastólica do VE, avaliada por meio da ecodopplercardiografia, fornece importantes informações prognósticas, adicionais à função sistólica, após infarto agudo do miocárdio (IAM). O índice de volume atrial esquerdo (IVAE) é menos sensível a variações agudas, refletindo alterações subagudas ou crônicas da função diastólica⁴⁻⁸. Portadores de IVAE alterado, i.e., com importante disfunção diastólica, apresentam alto risco para complicações e poderiam se beneficiar da escolha de tratamento adequado⁹⁻¹¹.

Vários estudos clínicos têm atestado a utilidade do volume atrial esquerdo no prognóstico de diversas enfermidades¹²⁻¹⁸. No âmbito da SCA, quase todos os trabalhos avaliaram a influência prognóstica do IVAE apenas no IAM, não abordando, portanto, a sua importância na angina instável (AI)¹⁹⁻²¹. Entretanto, a despeito desses estudos internacionais, nacionalmente não logramos identificar trabalhos publicados acerca dessa questão específica. Com efeito, nem sempre os achados são replicáveis se mudarmos o contexto sociodemográfico, antropométrico ou mesmo o cenário local das condições de assistência à saúde. Um estudo precisa ser reproduzível para que seus achados sejam mais amplamente validados.

Portanto, o objetivo principal deste estudo é avaliar o eventual papel do IVAE como preditor de eventos tardios em pacientes com SCA, acompanhados durante o período de um ano em hospital de referência cardiológica no Brasil.

Métodos

População do Estudo

Trata-se de uma coorte prospectiva do "Registro SOLAR" (Registro de Síndrome Coronariana Aguda do Hospital São Lucas), realizada no Hospital São Lucas, considerado referência cardiológica em Sergipe, Brasil, e possuidor de acreditação nível três (IQG - Instituto Qualisa de Gestão).

Durante o período de maio de 2008 a abril de 2012, foram selecionados sujeitos de ambos os gêneros, que deram entrada na unidade de dor torácica com quadro de SCA e foram internados para investigação e tratamento no referido hospital. Todos os pacientes eram oriundos da saúde suplementar.

Obteve-se amostra de forma não aleatória, por conveniência e consecutiva.

Critérios de Inclusão e Exclusão

No período analisado, 519 pacientes apresentaram quadro de AI ou IAM, este último subdividido em IAM com supradesnivelamento de ST e IAM sem supradesnivelamento de ST. A categorização em três grupos foi definida mediante história clínica (sintomas consistentes de isquemia aguda) ou aumento seriado nos marcadores de necrose cardíaca (em caso de IAM), acrescidos de pelo menos um dos seguintes exames: eletrocardiograma, ecodopplercardiograma transtorácico e cinecoronariografia²². Da população inicial, apenas 171 tiveram o IVAE medido por ecocardiograma e foram incluídos no estudo. Os demais pacientes foram excluídos por não apresentar tal medida, ou por apresentar malignidade ou valvopatia grave.

Dentro das primeiras 48 horas da admissão hospitalar, todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à ecodopplercardiografia transtorácica de repouso. O método de Simpson foi utilizado para obtenção do IVAE e os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com o valor do IVAE: 1) grupo com IVAE ≤ 32 mL/m², considerado normal; e 2) grupo com IVAE > 32 mL/m², considerado aumentado²³.

Materiais

Para determinar o perfil clínico e laboratorial e a evolução intra-hospitalar dos pacientes com SCA, foi realizada uma avaliação padronizada, administrada pelo pesquisador, corroborada com os dados do prontuário médico. Os grupos foram comparados quanto aos seguintes parâmetros: a) características clínicas basais; b) *clearance* de creatinina na admissão; c) comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito, dislipidemia, doença cardiovascular prévia; d) diagnóstico; e) dados ecocardiográficos; f) tratamento na fase aguda (se clínico isolado, angioplastia ou revascularização miocárdica); e g) evolução intra-hospitalar quanto ao surgimento de evento cardiovascular (edema agudo de pulmão, fibrilação atrial (FA), choque, reinfarto, parada cardiorrespiratória ou óbito).

Foram definidos como tabagistas os pacientes que informaram ter o hábito de fumar, e como ex-tabagistas os que haviam suspenso o cigarro há, pelo menos, um ano no momento da análise. Foram classificados como diabéticos os que tinham o diagnóstico prévio da doença e/ou estavam em uso de hipoglicemiantes ou aqueles que, em exames durante a internação, apresentassem níveis de glicemia de jejum > 126 mg/dL. A HAS foi considerada naqueles que tinham este diagnóstico previamente à internação e/ou faziam uso de drogas anti-hipertensivas ou que apresentassem pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Dislipidemia foi determinada pela presença de níveis séricos elevados de LDL-C (> 130 mg/dL) e/ou níveis séricos baixos de HDL-C (< 40 mg/dL) e/ou aumento sérico de triglicérides (> 150 mg/dL). Excesso de peso foi considerado nos pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 25 kg/m²²⁴. Função renal foi estimada através da

taxa de filtração glomerular pela fórmula de Cockcroft & Gault: $(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso corporal (kg)} / 72 \times \text{creatinina (mg/dL)}$, corrigida por um fator de 0,85 para mulheres²⁵⁻²⁷.

Edema agudo de pulmão foi definido como a presença de sinais clínicos de insuficiência ventricular esquerda, manifestação de dispneia, sinais de hipóxia e fluido nos pulmões, isto é, ausculta pulmonar revelando estertores e radiografia de tórax com infiltrados pulmonares bilaterais consistentes com congestão²⁸. O acidente vascular encefálico (AVE) foi definido como o desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbio focal (ou global) da função cerebral que duram mais de 24 horas sem outra causa aparente que não origem vascular²⁹. O diagnóstico de reinfarto baseou-se em sintomas isquêmicos, novas alterações eletrocardiográficas e/ou subsequente elevação do marcador de necrose cardíaca após diminuição³⁰. Choque cardiogênico foi definido na presença de hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou 30 mmHg abaixo do valor basal), evidências de hipoperfusão tissular, tais como oligúria, cianose, extremidades frias e alteração nos níveis da consciência, pressão capilar pulmonar > 18 mmHg, índice cardíaco < 1,8 L/min/m², índice de resistência vascular sistêmica > 2000 dina.s/cm⁵/m² e aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio > 5,5 mL/dL³¹⁻³².

Seguimento

Os pacientes com SCA admitidos no estudo foram seguidos até 365 dias da admissão hospitalar, por meio de investigação de prontuário ou contato telefônico com paciente ou familiar próximo. Os indivíduos foram investigados após a alta hospitalar para verificar o aparecimento de evento cardiovascular maior, como AVE, IAM ou óbito por qualquer causa. Para a realização da análise estatística, foram considerados apenas eventos ocorridos após alta hospitalar, valorizando aquele que ocorreu primeiro.

Análise de Dados

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio-padrão. Foi aplicado o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliar o pressuposto de normalidade amostral. Em seguida, utilizou-se o teste *t* de Student ou o teste de Mann-Whitney para grupos independentes, de acordo com padrão de normalidade da amostra. Quanto às variáveis categóricas, utilizou-se frequência absoluta e percentagem. Para comparar características das variáveis categóricas entre os dois grupos, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando mais adequado.

A análise da sobrevida foi realizada por intermédio da curva de Kaplan-Meier e as diferenças entre os dois grupos foram quantificadas pelo teste de log-rank. Para avaliar eventual influência de eventos intra-hospitalares, realizou-se uma *landmark analysis* excluindo esse período. Calculou-se, também, o risco relativo (RR) para o desfecho composto extra-hospitalar com tempo máximo de seguimento igual a um ano.

Efetou-se uma regressão de Cox pelo método de Breslow com ajustes para as variáveis: idade, sexo, tipo de SCA, diabetes melito, dislipidemia, HAS, fração de ejeção e IVAE. Foram apresentados os valores de *hazard ratio* (HR),

acompanhados do intervalo de confiança de (IC 95%). Os pressupostos de proporcionalidade dos *hazards* foram testados mediante o cálculo dos resíduos de Schoenfeld e análise dos coeficientes.

Para realizar os cálculos estatísticos, recorreu-se ao programa Stata, versão 13.0, sendo considerado como significância estatística para todos os testes um $p < 0,05$, bicaudal.

Aspectos éticos

A aplicação de questionário aos pacientes foi realizada mediante esclarecimento quanto ao objetivo do estudo e assinatura do termo de consentimento. Este estudo é parte integrante do "Registro SOLAR", que já obteve validação do comitê de ética local.

Resultados

Características basais da população do estudo

Durante o período analisado, 171 pacientes, com idade média 66 ± 13 anos, sendo 73 mulheres, foram incluídos no estudo. O IVAE foi > 32 ml/m² em 78 pacientes (45%). Comparando-se com indivíduos com IVAE ≤ 32 ml/m², eles eram mais idosos, tiveram maior IMC e maior prevalência de HAS, história de IAM e angioplastia prévia. Além disso, apresentaram menor *clearance* de creatinina estimado. Não houve diferença significativa para gênero, história de tabagismo, diabetes melito, dislipidemia, AVE prévio, revascularização miocárdica prévia e tipo de SCA na admissão hospitalar (Tabela 1).

Características ecocardiográficas

O IVAE > 32 ml/m² se associa, de forma significativa, com a fração de ejeção do VE mais baixa (0,56 vs. 0,61; $p = 0,021$) e também ao padrão restritivo ($p = 0,004$) que constitui a manifestação mais grave da disfunção diastólica, obtido pelo fluxo mitral. Todavia, verificou-se maior frequência de disfunção diastólica leve no grupo com IVAE normal. A presença de marca-passo artificial foi o principal responsável pela ocorrência de padrão indeterminado na amostra (Tabela 2).

Tratamento e evolução hospitalar

Os grupos não se diferenciaram estatisticamente quanto à forma de tratamento (clínico isolado, intervenção percutânea ou revascularização cirúrgica do miocárdio) utilizada. Quanto às complicações intra-hospitalares, o edema agudo de pulmão foi mais frequente em pacientes com IVAE > 32 ml/m² (11/78 [14,1%] vs. 4/93 [4,3%], $p = 0,024$). Não foi constatada diferença quanto à ocorrência de FA, choque, reinfarto, parada cardiorrespiratória e óbito (Tabela 3).

Seguimento populacional

Durante o período de seguimento extra-hospitalar até 365 dias do evento-índice, a ocorrência do primeiro evento cardiovascular maior foi superior em portadores de IVAE > 32 ml/m². Foram contabilizados nesse grupo,

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes com síndrome coronária aguda de acordo com o índice de volume atrial esquerdo

| | IVAE ≤ 32 ml/m ² (n = 93) | IVAE > 32 ml/m ² (n = 78) | p |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| Idade, anos (média ± DP) | 63 ± 13 | 70 ± 13 | 0,001 * |
| Sexo, feminino | 35 (37,6) | 38 (48,7) | 0,14 |
| IMC (kg/m ²) | 26,8 ± 4,2 | 28,5 ± 5,4 | < 0,001 † |
| Clearance de Creatinina ‡ | 81 ± 29 | 68 ± 34 | 0,004 * |
| Comorbidades | | | |
| Tabagismo § | 44 (47,8) | 33 (42,3) | 0,31 |
| Diabetes melito | 34 (36,5) | 38 (48,8) | 0,15 |
| Dislipidemia | 60 (64,5) | 59 (75,6) | 0,11 |
| HAS | 63 (67,7) | 68 (87,2) | 0,003 |
| IAM prévio | 18 (19,4) | 29 (37,2) | 0,009 |
| AVE prévio | 8 (8,6) | 9 (11,8) | 0,48 |
| Angioplastia prévia | 20 (21,5) | 34 (43,6) | 0,002 |
| RM prévia | 12 (12,9) | 15 (19,2) | 0,25 |
| Tipo de SCA | | | |
| AI | 24 (25,8) | 26 (33,3) | 0,26 |
| IAMSST | 46 (49,5) | 40 (51,3) | |
| IAMCST | 23 (24,7) | 12 (15,4) | |

Dados são mostrados em números (%) ou média e desvio-padrão (DP). IVAE: índice de volume atrial esquerdo; IMC: índice de massa corpórea²; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; RM: revascularização miocárdica; SCA: síndrome coronária aguda; AI: angina instável; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supra ST; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supra ST; (*) Teste Mann-Whitney; (†) Teste t de Student; (‡) valor estimado com fórmula de Cockcroft & Gault e corrigido para índice de massa corpórea, em mL/min/1,73m²; (§) Tabagista ou ex-tabagista

Tabela 2 – Características ecocardiográficas dos pacientes com síndrome coronária aguda de acordo com o índice de volume do átrio esquerdo

| | IVAE ≤ 32 ml/m ² (n = 93) | IVAE > 32 ml/m ² (n = 78) | p |
|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Tamanho AE | 3,6 ± 0,3 | 4,2 ± 0,5 | < 0,001* |
| FE † | 0,61 ± 0,1 | 0,56 ± 0,1 | 0,021‡ |
| Fluxo Mitral | | | |
| Normal | 2 (2,2) | 5 (6,4) | 0,004 |
| Déficit Relaxamento | 63 (67,7) | 37 (47,4) | |
| Pseudonormal | 24 (25,8) | 19 (24,4) | |
| Restritiva | 2 (2,2) | 11 (14,1) | |
| Indeterminada | 2 (2,2) § | 6 (7,6) // | |

Dados são apresentados em números (%) ou média e desvio-padrão. IVAE: índice de volume do átrio esquerdo; AE: átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; (*) Teste t de Student; (†) houve perda de um dado no grupo IVAE > 32 ml/m²; (‡) Teste Mann-Whitney; (§) sendo um por "análise prejudicada" e um por fibrilação atrial; (//) sendo quatro por marca-passo e dois por "análise prejudicada".

respectivamente, AVE, IAM e óbito em 10, 8 e 2 pacientes. Já no grupo com IVAE normal, observou-se, apenas, AVE, IAM e óbito em 1, 5 e 1 pacientes, respectivamente. Portanto, a comparação entre os grupos quanto aos desfechos compostos extra-hospitalares, mediante o teste de log-rank, evidencia frequência significativamente maior naquele com IVAE aumentado (20/76 [26%] vs. 7/92 [7%], p = 0,001), conforme apresentando na Figura 1.

Ainda com relação ao desfecho composto, a análise da curva de Kaplan-Meier demonstrou, com clareza (p < 0,001 pelo teste de log-rank), que o grupo IVAE aumentado sofre modificação desfavorável, decorridos 200 dias do evento-índice. A maior ocorrência de AVE foi a principal responsável por esse achado (Figura 2).

Na Figura 3, fica demonstrado o aumento do RR para desfecho composto em 365 dias nos portadores de

Tabela 3 – Tratamento e evolução hospitalar dos pacientes com síndrome coronária aguda de acordo com o índice de volume do átrio esquerdo

| | IVAE \leq 32 ml/m ² (n = 93) | IVAE > 32 ml/m ² (n = 78) | p |
|------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Tratamento Hospitalar | | | |
| Clínico isolado | 42 (45,2) | 40 (51,3) | 0,42 |
| Angioplastia | 47 (50,5) | 36 (46,2) | 0,56 |
| RM | 4 (4,3) | 2 (2,6) | 0,68 * |
| Complicações | | | |
| EAP | 4 (4,3) | 11 (14,1) | 0,024 |
| Fibrilação atrial | 2 (2,2) | 6 (7,7) | 0,14 * |
| Choque cardiogênico | 1 (1,1) | 4 (5,1) | 0,17 * |
| Reinfarto | 7 (7,5) | 11 (14,1) | 0,16 |
| PCR | 3 (3,2) | 1 (1,3) | 0,62 * |
| Óbito | 1 (1,1) | 2 (2,6) | 0,59 * |

Dados são mostrados em números (%) ou média e desvio-padrão. IVAE: índice de volume atrial esquerdo; RM: revascularização miocárdica; EAP: Edema Agudo de Pulmão; PCR: parada cardiorrespiratória; (*) Teste Exato de Fisher.

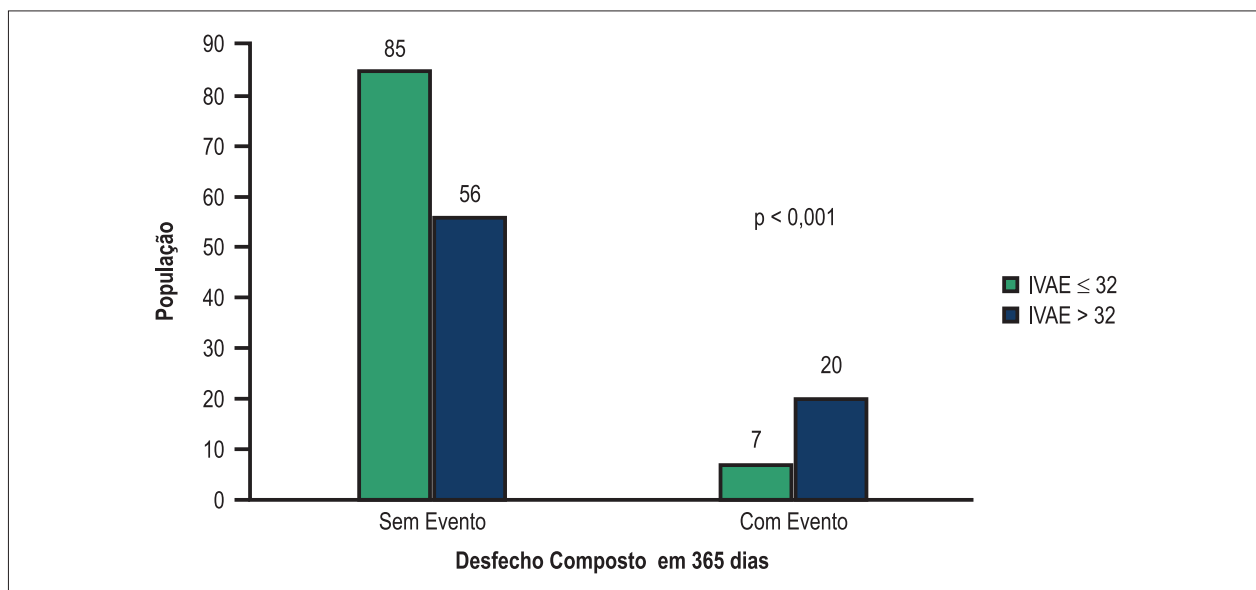


Figura 1 – Frequência de eventos para desfecho composto extra-hospitalar em 365 dias. Desfecho composto: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou óbito. IVAE: índice de volume atrial esquerdo.

IVAE aumentado (RR = 3,459; IC 95% = 1,54-7,73), comparativamente ao grupo de pacientes com IVAE normal (RR = 0,798; IC 95% = 0,69-0,92).

Foram empregados diversos modelos de regressão de Cox, sempre com valores significativos de “p” para a variável IVAE. No modelo completo, incluindo oito variáveis (Tabela 4), o IVAE aumentou em mais de 200% a probabilidade de desfechos (HR = 3,08; IC 95% = 1,28 – 7,40; p = 0,012).

Também foi realizada uma *landmark analysis* associada à regressão de Cox ajustada para os mesmos preditores, desta vez com exclusão de desfechos intra-hospitalares,

onde se obtiveram resultados semelhantes. O teste de avaliação do pressuposto de proporcionalidade dos *hazards* para as covariáveis foi considerado satisfatório, com valores de p > 0,05 para todos os itens (valor de p para o teste global = 0,70). Igualmente, a plotagem dos resíduos de Schoenfeld, com curva horizontalizada, indicou elevado grau de adequação do modelo.

O gráfico da Figura 4 mostra que as curvas de Kaplan-Meier em comparação às curvas ajustadas pela regressão de Cox são superponíveis, corroborando a capacidade preditora de desfechos do IVAE.

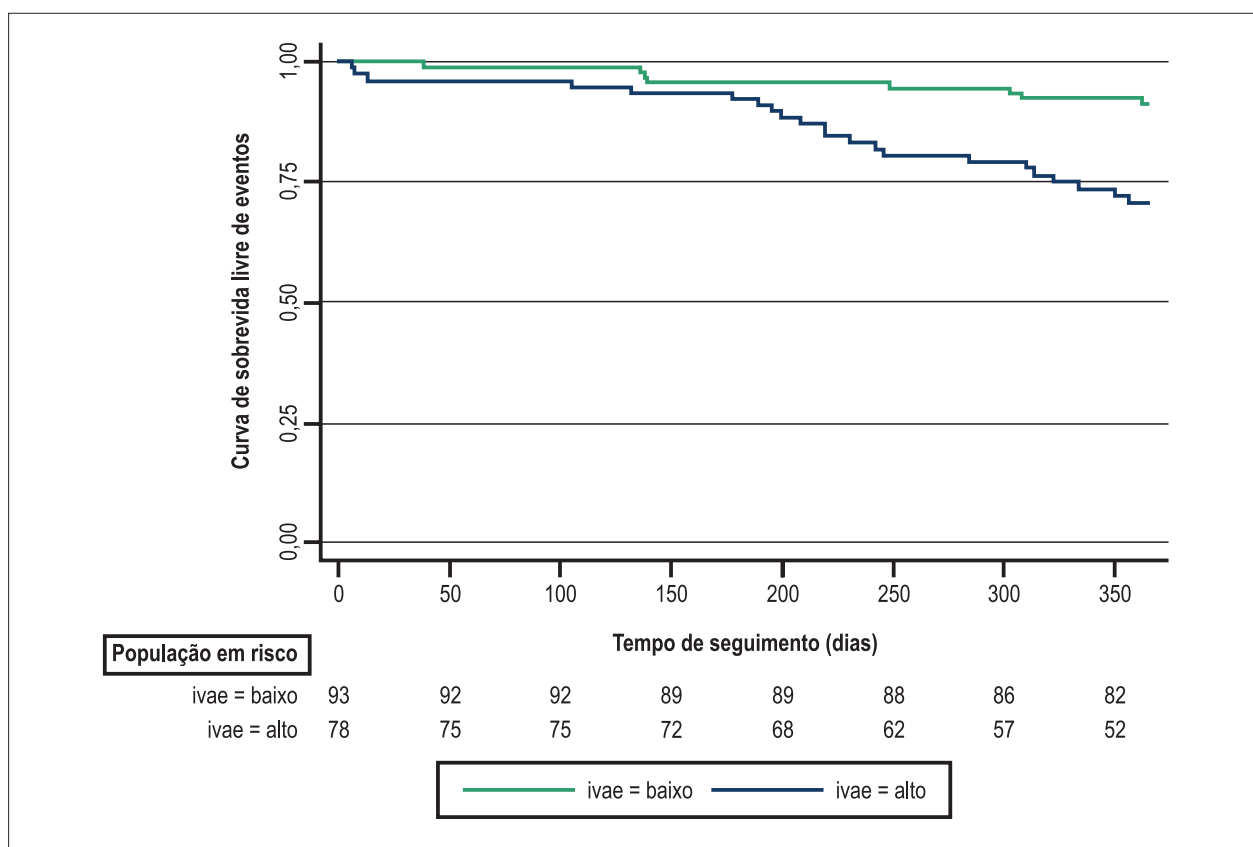


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para desfecho composto extra-hospitalar em 365 dias entre os grupos IVAE $\leq 32 \text{ ml/m}^2$, considerado normal, e IVAE $> 32 \text{ ml/m}^2$, considerado alto. Teste de log rank: $p = 0,001$. IVAE: índice de volume do átrio esquerdo. Eventos: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou óbito.

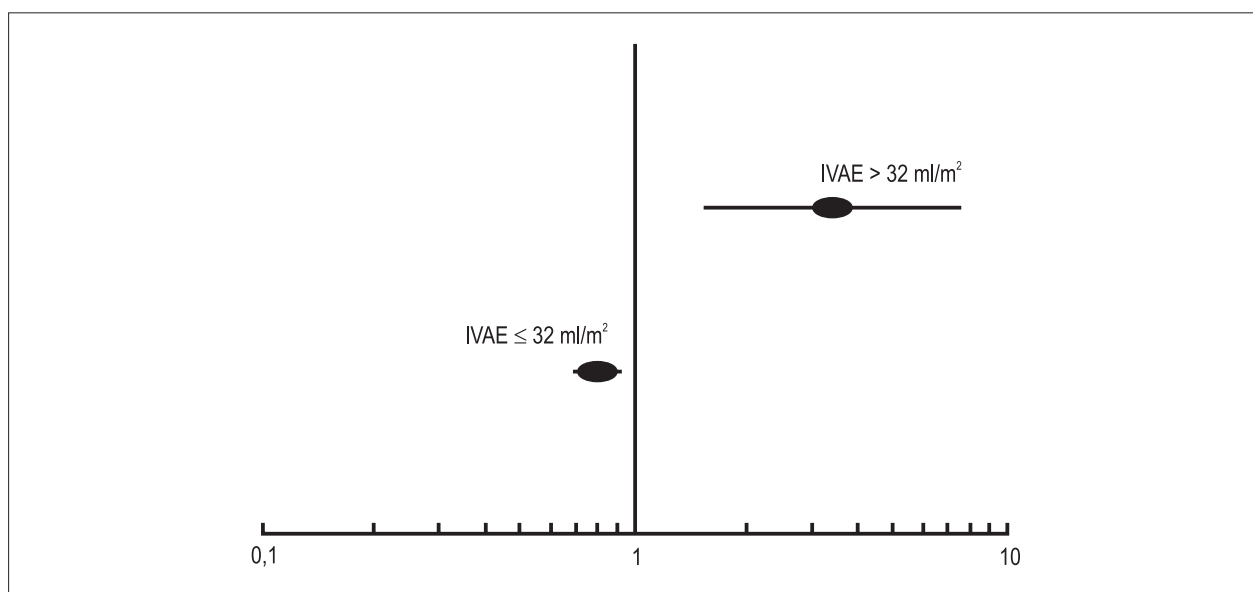


Figura 3 – Representação em forest plot do risco relativo (RR) e intervalos de confiança 95% (IC) para o desfecho composto extra-hospitalar em 365 dias, de acordo com o volume atrial indexado (IVAE). As estimadas encontradas para os grupos IVAE elevado versus IVAE normal foram, respectivamente: $RR = 3,5$ ($IC = 1,54 - 7,73$) e $RR = 0,79$ ($IC 0,68-0,92$).

Tabela 4 – Regressão ajustada de Cox pelo método de Breslow para o índice de volume atrial esquerdo em síndrome coronária aguda, com desfecho composto* em 365 dias

| | HR | IC 95% | p |
|---------------|------|--------------|-------|
| Idade | 1,01 | 0,97 - 1,04 | 0,52 |
| Sexo | 0,87 | 0,38 - 1,99 | 0,74 |
| Tipo de SCA † | 1,39 | 0,79 - 2,47 | 0,26 |
| DM | 1,10 | 0,73 - 1,66 | 0,63 |
| Dislipidemia | 0,78 | 0,32 - 1,89 | 0,59 |
| HAS | 3,07 | 0,69 - 13,65 | 0,14 |
| FE | 0,74 | 0,04 - 15,37 | 0,85 |
| IVAE | 3,08 | 1,28 - 7,40 | 0,012 |

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SCA: síndrome coronária aguda; IVAE: índice de volume atrial esquerdo; DM: diabetes melito; HAS: hipertensão arterial sistêmica; FE: fração de ejeção; (*) desfecho composto: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou óbito; (†) subdivido em angina instável, infarto agudo do miocárdio com supra ST e infarto agudo do miocárdio sem supra ST.

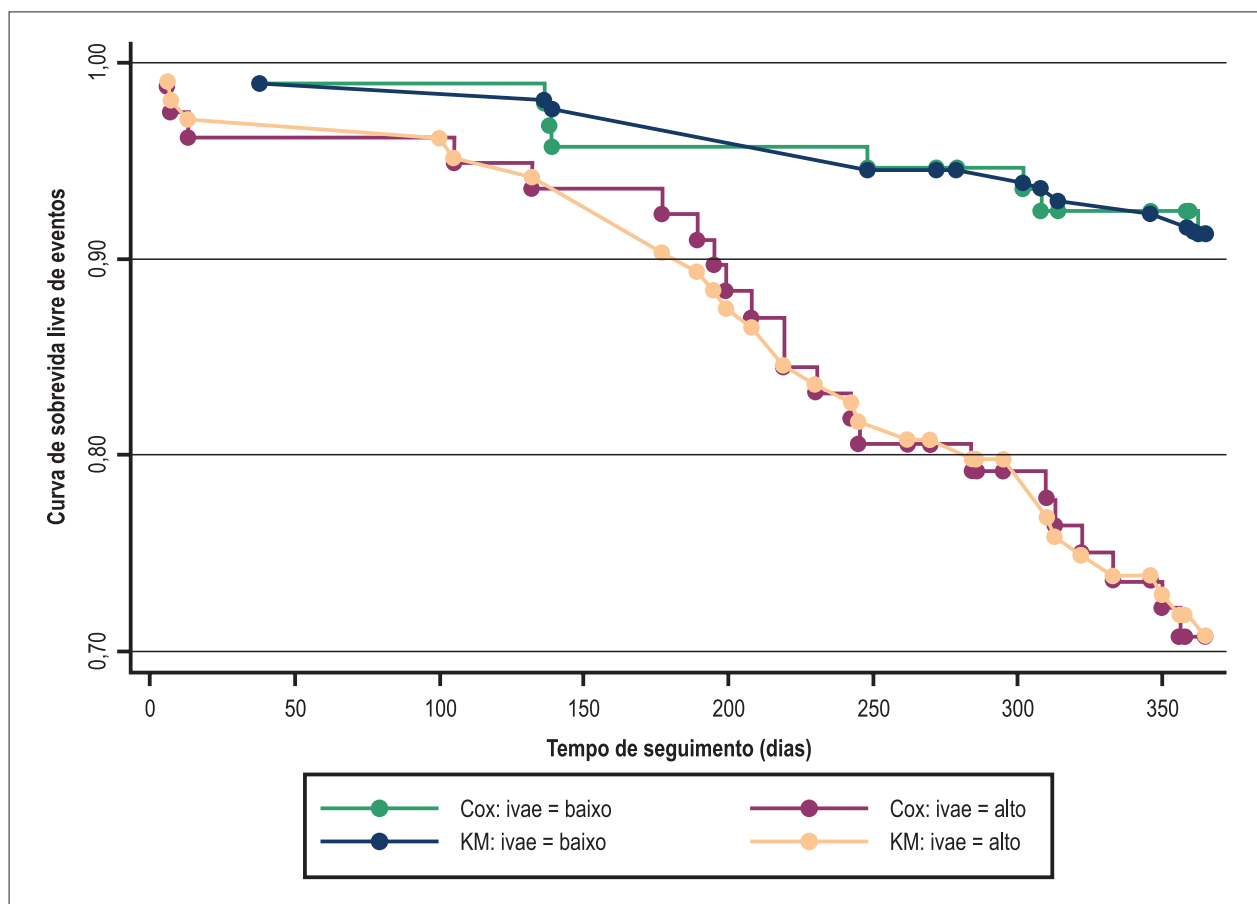


Figura 4 – Curvas ajustadas de regressão de Cox comparadas com curvas de Kaplan-Meier para desfecho composto extra-hospitalar em 365 dias entre os grupos IVAE $\leq 32 \text{ ml/m}^2$, considerado normal e IVAE $> 32 \text{ ml/m}^2$, considerado alto. KM: Kaplan-Meier; IVAE: índice de volume do átrio esquerdo. Eventos: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou óbito no seguimento.

Discussão

Este estudo prospectivo confirmou que o IVAE aumentado, obtido nas primeiras 48 horas da admissão de pacientes com SCA, é um importante preditor de evento cardiovascular maior. Pacientes com IVAE > 32 mL/m² tiveram pior prognóstico na evolução intra-hospitalar. Além disso, tiveram maior número de eventos cardiovasculares maiores no seguimento até 365 dias, sendo importante a ocorrência de AVE.

Semelhante a esse estudo, Beinart e cols.¹⁵ analisaram, em seguimento de até cinco anos, também de forma prospectiva, 395 pacientes e correlacionaram IVAE aumentado e mortalidade. Comparando características clínicas e história pregressa, pacientes com IVAE alterado apresentaram, significativamente, idade mais avançada, maior história de tabagismo, HAS e AVE. Já o presente estudo demonstrou, significativamente, maiores IMC, história de IAM e angioplastia prévios, além de ratificar a presença de idade mais avançada e maior prevalência de HAS em pacientes com IVAE alterado. Todavia, em nenhum dos dois estudos foi possível diferenciar os grupos de IVAE normal e alterado quanto à forma de apresentação de SCA.

Corroborando com esta pesquisa, Beinart e cols.¹⁵ também não encontraram diferença significativa para o tratamento hospitalar dos dois grupos. Com respeito a complicações durante internamento, o primeiro estudo evidencia maior frequência de ICC nos portadores de IVAE aumentado. Na presente investigação, não foi utilizado este desfecho em decorrência da dificuldade da padronização do método diagnóstico. Vale ressaltar que o grupo de portadores de IVAE alterado apresentou, significativamente, maior frequência de edema agudo de pulmão, refletindo, provavelmente, processos fisiopatológicos semelhantes.

Barnes e cols.³³ demonstraram a importância do VAE como preditor independente para primeiro AVE isquêmico e para morte, em indivíduos sem FA prévia. No presente estudo, na evolução extra-hospitalar, pacientes com IVAE aumentado tiveram maior frequência de AVE, aparentemente não relacionada à presença de FA, já que essa ocorre igualmente nos dois grupos. O aumento do IVAE, traduzindo a falta de padronização da arquitetura atrial, seguramente contribui para a formação do trombo, independente da arritmia supracitada.

Sobre as características ecocardiográficas, pacientes com IVAE aumentado tiveram fração de ejeção mais baixa e disfunção diastólica mais grave em comparação àqueles com IVAE normal. Ratificando tais dados, o estudo de Moller e cols.¹⁴ encontrou resultados semelhantes.

Tsang e cols.¹⁸ observaram que um aumento de 30% do VAE era acompanhado de incremento de 43% no risco de apresentar FA, numa população de idosos em início de investigação, com ritmo sinusal e sem doenças cardíacas significativas. No presente estudo, vale destacar que, apesar de pacientes com IVAE > 32 mL/m² apresentarem maior frequência de FA na evolução hospitalar, não houve diferença significativa (6/78 [7%] vs. 2/93 [2%], $p = 0,14$).

Moller e cols.¹⁴ mostraram pela primeira vez a importância do VAE como um preditor de sobrevivência após IAM. Nesse estudo, durante um seguimento médio de 15 meses, o IVAE > 32 mL/m² foi um poderoso preditor independente

de mortalidade por todas as causas. De forma semelhante, embora sem significância, a mortalidade foi maior em pacientes com IVAE aumentado. Talvez por ser relativamente mais jovem (média de idade 66 vs. 70) e pelo curto seguimento, o presente estudo não mostrou diferença significativa. Recentemente, em uma coorte de 1886 pacientes americanos de origem africana, o tamanho do átrio esquerdo foi preditor de morte por todas as causas, após ajuste para fatores de risco cardiovascular tradicionais, hipertrofia do VE e baixa fração de ejeção³⁴.

Quanto à evolução extra-hospitalar, a ocorrência de desfechos cardiovasculares maiores (AVE, IAM ou óbito) foi significativamente mais frequente nos portadores de IVAE > 32 mL/m². Em publicação recente, Gunasekaran e cols.¹³ também demonstraram que o IVAE aumentado (ponto de corte de 28 mL/m²) constitui fator de risco independente para evento cardiovascular maior (com exclusão de mortalidade), decorridos seis meses de SCA.

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para desfecho composto em 365 dias evidenciam discrepância significativa entre os grupos. Pelo cálculo do RR, percebe-se que pertencer ao grupo IVAE > 32 mL/m² representa risco três vezes maior de um evento cardiovascular. Ao contrário, pertencer ao grupo IVAE normal constitui, discretamente, fator de proteção para tais eventos (Figura 3). Beinart e cols.¹⁵, analisando IVAE > 32 mL/m² como preditor independente de mortalidade em cinco anos em pacientes com IAM, encontraram RR de 2,05 (IC 95%, 1,02-4,11; $p = 0,044$).

Na análise univariada para predição de mortalidade, Moller e cols.¹⁴ obtiveram risco aumentado em 500% na comparação entre IVAE aumentado e IVAE normal (HR = 6,1; IC 95% = 2,8 – 13,0; $p < 0,001$). Posteriormente, Beinart e cols.¹⁵ encontraram risco aumentado em quase 190% pela análise univariada para mortalidade em cinco anos em pacientes com IVAE aumentado (HR = 2,78; IC 95% 1,63 – 4,72; $p < 0,001$). De forma semelhante, em nosso estudo, a regressão de Cox incluindo oito variáveis (Tabela 4) demonstrou que o IVAE alterado aumentou em mais de 200% a probabilidade de desfechos (HR = 3,67; IC 95% = 1,45 – 9,26; $p = 0,006$).

Diversos recursos de análise de sensibilidade foram realizados para avaliar a adequação dos parâmetros. Da mesma forma, nosso modelo se revelou isento de violações e compatível com os pressupostos necessários a validação de análises de sobrevida.

Limitações

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Os pacientes foram selecionados em um único centro. Trata-se de uma amostragem não probabilística sob a forma de registro, de onde, por sua vez, extraiu-se apenas a parcela de indivíduos cujos valores de IVAE foram mensurados.

Há que se ponderar, também, que a quantidade de variáveis analisadas em relação ao tamanho da amostra pode ter reduzido o poder para a identificação de outros fatores. O índice de perda de seguimento, 7 pacientes (7%) com IVAE normal e 8 pacientes (10%) com IVAE alterado, também pode associar-se a potencial viés.

Conclusão

O IVAE elevado foi importante preditor de eventos cardiovasculares maiores no seguimento de um ano em nosso estudo. Por se tratar de um parâmetro facilmente obtido no ecocardiograma e acrescentar informações importantes para prática clínica, a medida do IVAE deveria ser incorporada como rotina na avaliação de pacientes com suspeita ou diagnóstico de SCA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Secundo Junior JA, Santos MAA, Oliveira JLM, Barreto Filho JAS, Sousa ACS; Obtenção de dados: Secundo Junior JA, Faro GBA, Soares CB, Silva AMP, Secundo PFC, Teixeira CKC; Análise e interpretação dos dados: Secundo Junior JA, Santos MAA, Barreto Filho JAS, Sousa ACS; Análise estatística: Santos MAA; Redação do manuscrito: Secundo Junior JA, Santos MAA, Faro GBA, Soares CB, Silva AMP, Secundo PFC, Teixeira CKC, Barreto Filho JAS, Sousa ACS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Secundo Junior JA, Santos MAA, Faro GBA, Soares CB, Silva AMP, Secundo PFC, Teixeira CKC, Oliveira JLM, Barreto Filho JAS, Sousa ACS.

Referências

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-220. Erratum in: *Circulation*. 2012;125(22):e1002.
2. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e356
3. Otto CM, Stratton JR, Maynard C, Althouse R, Johannessen KA, Kennedy JW. Echocardiographic evaluation of segmental wall motion early and late after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: the Western Washington Tissue Plasminogen Activator Emergency Room Trial. *Am J Cardiol*. 1990;65(3):132-8.
4. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):87-92.
5. Sousa ACS. Volume atrial esquerdo como índice de função diastólica. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):e27-33.
6. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1972-82.
7. Basnight MA, Gonzalez MS, Kershenovich SC, Appleton CP. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1991;4(6):547-58.
8. Greenberg BH, Chatterjee K, Parmley W, Werner J, Holly AN. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J*. 1979;98(6):742-51.
9. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):459-67.
10. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. 1999;84(7):829-32.
11. Barberato SH, Pecoits Filho R. Valor prognóstico do índice do volume do átrio esquerdo em pacientes em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(6):643-50.
12. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.
13. Gunasekaran R, Maskon O, Hassan HH, Safian N, Sakthiswary R. Left atrial volume index is an independent predictor of major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):561-6.
14. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12.
15. Beinart R, Boyko V, Schawammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):327-34.
16. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volumes as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):760-3.
17. Rossi A, Ciccoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1425.
18. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-44.

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.

Errata

No Artigo Original "Índice de Volume Atrial Esquerdo e Predição de Eventos em Síndrome Coronária Aguda: Registro Solar", páginas 282-291, dos autores Jose Alves Secundo Junior, Marcos Antonio Almeida Santos, Gustavo Baptista de Almeida Faro, Camile Bittencourt Soares, Allyson Matos Porto Silva, Paulo Fernando Carvalho Secundo, Clarissa Karine Cardoso Teixeira, Joselina Luzia Menezes Oliveira, Jose Augusto Soares Barreto Filho, Antônio Carlos Sobral Sousa, considerar correta a grafia Allysson Matos Porto Silva para o nome do autor Allyson Matos Porto Silva.

19. Sakaguchi E, Yamada A, Sugimoto K, Ito Y, Shiino K, Takada K, et al. Prognostic value of left atrial volume index in patients with first acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(6):440-4.
20. Miyata-Fukuoka, Izumo M, Shimada Y, Kuwahara E, Gurudevan SV, Tolstrup K, et al. Left atrial size and function are related to pulmonary hypertension in coronary artery disease. *Echocardiography.* 2012;29(5):535-40.
21. Wang WH, Hsiao SH, Lin KL, Wu CJ, Kang PL, Chiou KR. Left atrial expansion index for predicting atrial fibrillation and in-hospital mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Ann ThoracSurg.* 2012;93(3):796-803.
22. dos Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MT, Palácio MA, Ramos RF, et al. Registro de síndrome coronariana aguda em um centro de emergências em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):597-602.
23. Schiller NB, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart.* 1996;75(6 Suppl 2):17-26.
24. Duarte AC, Faillace GB, Wadi MT, Pinheiro RL. Síndrome metabólica: semiologia, bioquímica e prescrição nutricional. Rio de Janeiro: Axcel Books do Brasil; 2005. p. 23-31.
25. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary Heart Disease: guidance for Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation.* 1998;97(18):1976-87.
26. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
27. Sarto HC. Análise dos fatores de risco para doença arterial coronária. *J Bras Med.* 1997;73(1):19-26.
28. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice: acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788-96.
29. Kidwell CS, Warach S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke.* 2003;34(12):2995-8.
30. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, NguBlackett K, et al; Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *Int J Epidemiol.* 2011;40(1):139-46.
31. Califf RM, Bengston JR. Cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1994;330(24):1724-30.
32. Knobel E, Gonçalves Jr I, Cirenza C. Choque cardiogênico. In: Knobel E, ed. *Conduas no paciente grave.* São Paulo: Atheneu; 1999. p. 520-8.
33. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JA, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1008-14.
34. Nagarajarao HS, Penman AD, Taylor HA, Mosley TH, Butler K, Skelton TN, et al. The predictive value of left atrial size for incident ischemic stroke and all-cause mortality in African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 2008;39(10):2701-6.