

***FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE TERAPIAS  
APROPRIADAS EM DOENTES COM MIOCARDIOPATIA  
ISQUÉMICA QUE IMPLANTARAM CARDIOVERSOR  
DEFIBRILHADOR EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA***

– ARTIGO CIENTÍFICO –

**Helena Cristina Fernandes Neves Leonardo Rodrigues**

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*Email:* hcn.rodrigues@gmail.com

Orientadora: **Professora Doutora Natália Sofia Cláudio António**

Coorientadora: **Dra. Joana Delgado Silva**

Área científica de **Cardiologia**

Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000–059 Coimbra

Coimbra, Outubro de 2015

# **ÍNDICE**

<b>RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>MÉTODOS</b>	<b>8</b>
<i>Seleção da amostra</i>	<i>8</i>
<i>Análise Estatística</i>	<i>10</i>
<b>RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<i>Caracterização geral da população</i>	<i>11</i>
<i>Comparação entre os grupos com e sem terapias apropriadas</i>	<i>15</i>
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>18</b>
<i>Incidência de terapias apropriadas</i>	<i>18</i>
<i>Fatores associados à ocorrência de terapias apropriadas</i>	<i>19</i>
<i>Associações expectáveis</i>	<i>21</i>
<i>Limitações do estudo</i>	<i>22</i>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>23</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>25</b>

## RESUMO

**Introdução e objetivos:** As atuais recomendações para a implantação de Cardioversor Desfibrilhador Implantável (CDI), em prevenção primária, nos doentes com miocardiopatia isquêmica, são muito abrangentes e incluem doentes que nunca irão beneficiar desta estratégia de tratamento invasiva. O objetivo deste estudo consistiu em analisar uma amostra de doentes com miocardiopatia isquêmica, submetidos a implantação de CDI em prevenção primária, e procurar identificar preditores de terapias apropriadas.

**Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo de 126 doentes com miocardiopatia isquêmica, que implantaram um CDI por prevenção primária, procurando analisar associação da ocorrência de terapias apropriadas (choques apropriados e *pacings* anti-taquicardia) com os parâmetros clínicos, laboratoriais e relativos à interrogação do dispositivo.

**Resultados:** Durante um período médio de *follow-up* de  $6,62 \pm 2,95$  anos, 47 doentes (28,8%) sofreram terapias apropriadas. O tempo médio até à primeira terapia foi de  $4,6 \pm 3,1$  anos. Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de terapias apropriadas e alguns dos parâmetros avaliados: sexo masculino ( $p=0,04$ ), creatinina sérica ( $p=0,007$ ) e taquicardias ventriculares não mantidas ( $p=0,008$ ). Foi calculado o valor de *cut-off* a partir do qual a relação entre a elevação da creatinina e a ocorrência de terapias apropriadas foi mais notória (*Cut-off* Creatinina = 1,055mg/dl). A análise de Kaplan-Meier demonstrou uma sobrevida livre de terapias apropriadas significativamente pior nos doentes com creatinina superior a 1,055 mg/dl. No entanto, pela análise multivariada não foi identificado nenhum preditor independente de terapias apropriadas.

**Conclusão:** A baixa incidência de terapias apropriadas nesta população comprova a necessidade de aperfeiçoar as atuais recomendações de modo a selecionar melhor os candidatos a CDI. A avaliação prévia da função renal é um método simples e acessível que poderia vir a ser considerada na seleção desses candidatos. No entanto, a realização de estudos prospectivos multicêntricos, randomizados continua a ser necessária para a identificação de fortes preditores de benefício do CDI.

**Palavras-chave:** Cardioversor Desfibrilhador Implantável (CDI); Miocardiopatia isquêmica; Prevenção primária; Terapias apropriadas; Creatinina.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ALT	Alanina transaminase
ARA	Antagonistas dos receptores da angiotensina
AST	Aspartato transaminase
ATP	<i>Pacing</i> anti-taquicardia
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CABG	Cirurgia de revascularização coronária
CDI	Cardioversor Desfibrilhador Implantável
DAP	Doença arterial periférica
DC	Doença coronária
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
DRC	Doença Renal Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
FA	Fibrilhação auricular
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GGT	Gama glutamil transpeptidase
HTA	Hipertensão arterial
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	Proteína C-reativa
ROC	<i>Receiver operating characteristics curves</i>
TVNM	Taquicardia ventricular não mantida

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem a maior causa de morte a nível mundial, sendo responsáveis por cerca de 17,3 milhões de mortes por ano. Destas, cerca de 40% são devidas a Doença Coronária (DC).<sup>(1)</sup>

A DC é uma doença caracterizada pelo estreitamento do lúmen das artérias coronárias, geralmente causado pela aterosclerose. Este estreitamento condiciona uma redução do fluxo sanguíneo ao coração e desequilíbrios na oferta/demanda de oxigénio, podendo originar um Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM).<sup>(2)</sup>

A isquémia miocárdica produz alterações iónicas e bioquímicas que criam um substrato elétrico instável com capacidade de iniciar e sustentar arritmias. Por outro lado, o enfarte cria áreas de inatividade elétrica, bloqueando a condução dos impulsos elétricos, o que contribui para a arritmogénese.<sup>(3)</sup> Esses eventos arrítmicos, traduzidos geralmente por taquicardias ventriculares mantidas e fibrilhações ventriculares, podem ser responsáveis pela morte súbita dos doentes após um EAM.

Diversos estudos demonstraram que os doentes com DC e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo apresentam uma melhoria da sobrevida com a implantação profilática de um Cardioversor Desfibrilhador Implantável (CDI).<sup>(4)</sup> Estes dispositivos monitorizam o ritmo cardíaco e emitem terapias antitaquicardia e/ou choques elétricos quando são detetadas arritmias potencialmente fatais, de forma a restaurar o ritmo cardíaco normal.

Deste modo, as atuais recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia preconizam a implantação de CDI para redução do risco de morte súbita, em doentes com insuficiência cardíaca sintomática (Classe II ou III da *New York Heart Association*) de causa isquémica, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) igual ou inferior a 35%, que

tenham uma expectativa de sobrevida igual ou superior a 1 ano, no mínimo 40 dias após o evento agudo.<sup>(5)</sup>

No entanto, estes critérios são bastante abrangentes e incluem doentes que nunca irão desenvolver eventos arritmogénicos e portanto, beneficiar deste dispositivo. Os CDIs previnem a morte súbita cardíaca e melhoram a sobrevida dos doentes, mas também apresentam alguns inconvenientes, tais como: elevado custo, risco de infeções relacionadas com a implantação do dispositivo, choques inapropriados e falha na transmissão de choques.

Muitos estudos randomizados foram já desenvolvidos com o intuito de identificar variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas que pudessem estratificar os doentes com risco de morte súbita cardíaca, de modo a limitar os critérios para a implantação do CDI. No entanto, os resultados destes estudos não são consensuais pelo que ainda não foi possível encontrar um conjunto de critérios que identificassem os candidatos ideais que beneficiariam desta terapêutica, de modo a alterar os critérios vigentes.

O objetivo deste trabalho foi analisar uma amostra de doentes com cardiopatia isquémica submetidos a implantação de CDI em prevenção primária, e procurar identificar preditores de terapias apropriadas, de forma a selecionar os doentes que mais beneficiam da implantação destes dispositivos.

## MÉTODOS

### Seleção da amostra

De uma base de dados inicial composta por 1265 doentes submetidos a implantação de CDI no Serviço de Cardiologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) entre 1996 e 2014, foram selecionados os 570 doentes com miocardiopatia isquémica que receberam CDI em prevenção primária.

Destes foram excluídos 57 doentes por terem falecido durante o período decorrido desde a implantação até à realização deste estudo; 267 doentes por não estarem a ser seguidos em consulta no Serviço de Cardiologia dos CHUC, não existindo dados sobre a sua evolução; e 83 doentes por não possuírem avaliação analítica na altura da implantação do CDI. Foram então incluídos neste estudo retrospectivo 163 doentes, sendo reunida informação relativa a: peso e altura à data da implantação, história familiar de morte súbita, presença de comorbilidades (diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA), hipercolesterolemia, doença renal crónica (DRC), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), doença arterial periférica (DAP), outros), hábitos tabágicos e alcoólicos, consumo de café, hábitos farmacológicos e antecedentes pessoais cardiovasculares (EAM prévio, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, cirurgia de revascularização coronária (CABG) e outros internamentos de causa cardíaca). Foram recolhidos dados relativos à interrogação e seguimento do CDI, nomeadamente: necessidade de substituição do dispositivo, ocorrência e número de episódios de fibrilhação auricular (FA) e de Flutter auricular, ocorrência de taquicardia ventricular não mantida (TVNM), episódios de tempestade arritmica, número de terapias apropriadas (choque apropriado e *Pacing* anti-taquicardia - ATP) e data do primeiro episódio. Foram ainda examinadas as análises relativas à avaliação bioquímica peri-procedimento e registados os valores de: azoto ureico, creatinina, sódio, potássio, cloro,



cálcio, alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST), gama glutamil transpeptidase (GGT) e proteína C-reativa (PCR).

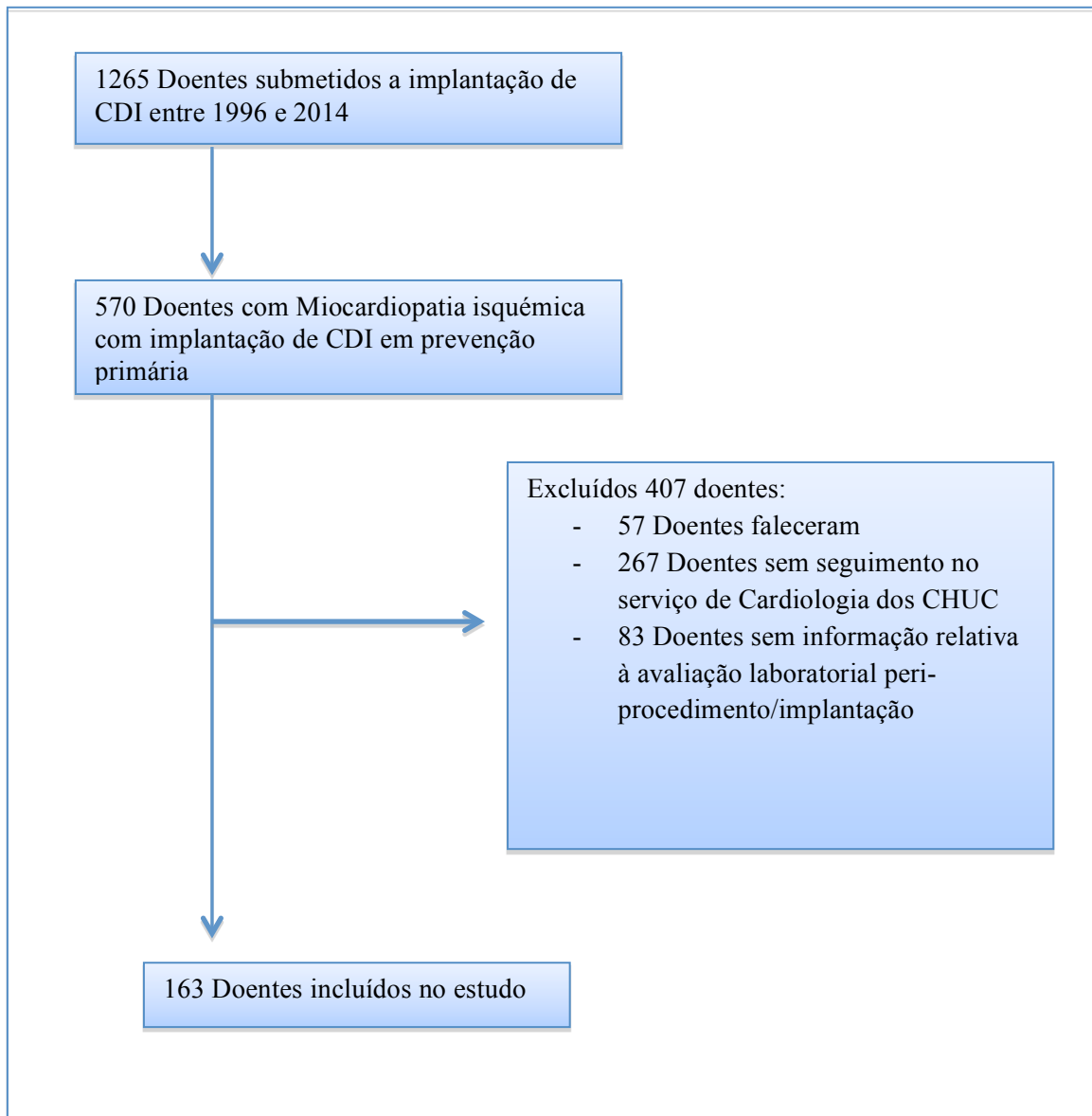


Figura 1: Diagrama de seleção da amostra

## Análise Estatística

O tratamento estatístico desta amostra foi realizado através do programa IBM SPSS Statistics 22®.

Realizou-se uma análise descritiva das diferentes variáveis. As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão e as variáveis qualitativas como frequência relativa.

A normalidade de todas as variáveis contínuas foi testada com o teste Kolmogorov-Smirnov. Para avaliar a associação entre as variáveis contínuas e a presença de terapias apropriadas foi utilizado o teste T de Student's (para as variáveis com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para as restantes). O teste Qui-quadrado foi utilizado para analisar variáveis dicotômicas. Para otimizar a sensibilidade e especificidade nos testes foram utilizadas Curvas ROC (*receiver operating characteristics curves*) de modo a obter pontos de corte em algumas variáveis quantitativas.

Foram ainda utilizados testes de regressão multivariada para tentar identificar preditores clínicos e analíticos independentes de terapias apropriadas. A probabilidade cumulativa livre de terapias apropriadas do CDI foi calculada com base no método de Kaplan-Meier, comparando as curvas com o teste Log-rank, medido desde a data de implantação.

Para todos os testes foi considerado um valor de  $p < 0,05$  como sendo estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Caracterização geral da população

Durante um período de *follow-up* médio de  $6,62 \pm 2,95$  anos, foram estudados 163 doentes com miocardiopatia isquémica submetidos a implantação de CDI em prevenção primária. Destes, 143 eram do sexo masculino (87,7%) e 20 do sexo feminino (12,3%). Apresentavam uma média de idades de  $65,9 \pm 10,5$  anos. Na população em estudo, apenas 47 doentes (28,8%) sofreram terapias apropriadas (7,36% choques apropriados, 9,82% ATP, 11,65% ATP e choques apropriados). O tempo médio até à primeira terapia apropriada foi de  $4,6 \pm 3,1$  anos.

As características clínicas e demográficas dos doentes estudados são apresentadas na tabela 1.

Esta amostra é constituída por doentes com índice de massa corporal (IMC) médio de  $26,7 \pm 3,9$ , a maioria encontrava-se em classe II da classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) no momento da implantação do CDI (Figura 2) e apresentava uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) média de  $27,6 \pm 7,0\%$ .

As comorbilidades mais prevalentes nesta população foram DM (40,8%), HTA (47,8%) e Hipercolesterolemia (78,9%). A maioria dos doentes referia hábitos tabágicos, alcoólicos e consumo de café.

Quanto aos antecedentes pessoais cardiovasculares, todos os doentes tiveram pelo menos um EAM, 10% dos doentes tiveram um AVC prévio à implantação do CDI e 28,4% tinha DAP. Aproximadamente metade dos doentes (47%) referia pelo menos um internamento por causa cardíaca, 68% dos quais por descompensação de insuficiência cardíaca.

A população em estudo era constituída por doentes poli-medicados com estatinas (90,0%), beta-bloqueantes (84,4%), furosemida (76,6%), inibidores da enzima de conversão da angiotensina – IECA (61,1%), entre outros. (Figura 3).

Tabela 1: Características clínicas e demográficas da população estudada

	<b>Total</b> (n=163)	<b>Sem terapias</b> (n=116)	<b>Terapias</b> <b>Apropriadas</b> (n=47)	<b>p</b>
<b>Idade</b>	65,91 ± 10,52	65,58 ± 9,98	66,72 ± 11,83	0,53
<b>Sexo Masculino (%)</b>	87,7	84,5	95,7	<b>0,04</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,72 ± 3,86	26,50 ± 3,80	27,34 ± 4,01	0,18
<b>FEVE (%)</b>	27,6 ± 7	27,4 ± 7	27,8 ± 8	0,83
<b>Idade à data da Implantação</b>	59,31 ± 10,5	59,32 ± 10,04	59,30 ± 11,67	0,89
<b>Substituição do CDI</b>	38%	36,2%	42,6%	0,48
<b>HF de morte súbita</b>	22,2%	25,0%	13,6%	0,43
<b>Diabetes mellitus</b>	40,8%	44,1%	27,3%	0,42
<b>Hipertensão Arterial</b>	47,8%	51,5%	36,4%	0,16
<b>Hipercolesterolemia</b>	78,9%	79,4%	77,3%	0,62
<b>DRC</b>	12,2%	8,8%	22,7%	0,05
<b>AVC prévio</b>	10%	11,8%	4,5%	0,79
<b>DPOC</b>	12,2%	10,3%	18,2%	0,44
<b>D. Arterial Periférica</b>	28,4%	31,8%	18,2%	0,49
<b>CABG prévia</b>	22,5%	24,3%	17,9%	0,45
<b>Hábitos tabágicos prévios</b>	68,9%	67,6%	72,7%	0,41
<b>Hábitos alcoólicos prévios</b>	68,9%	67,6%	72,7%	0,96

IMC - Índice de massa corporal; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HF - História familiar; DRC - Doença renal crónica; AVC - Acidente vascular cerebral; DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica; CABG - Coronary artery bypass grafting.

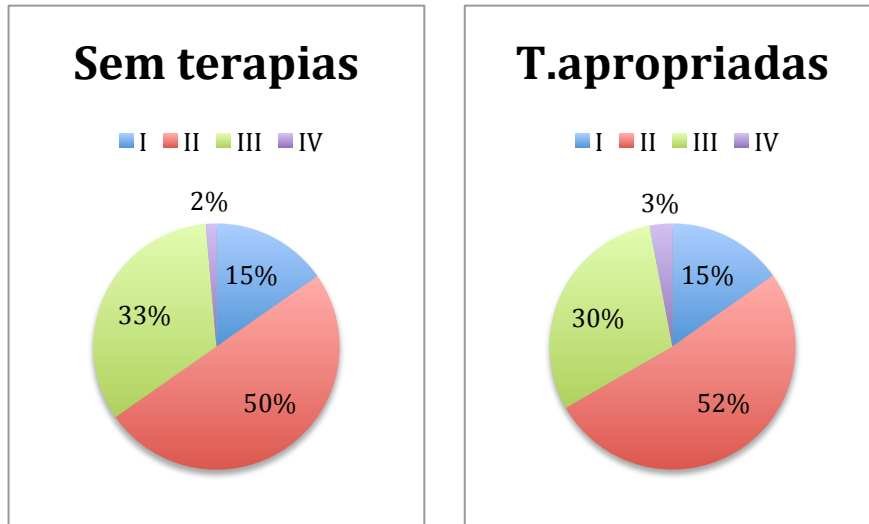


Figura 2: Proporção de doentes das diferentes classes funcionais da *New York Heart Association* no grupo sem terapias e no grupo com terapias apropriadas.

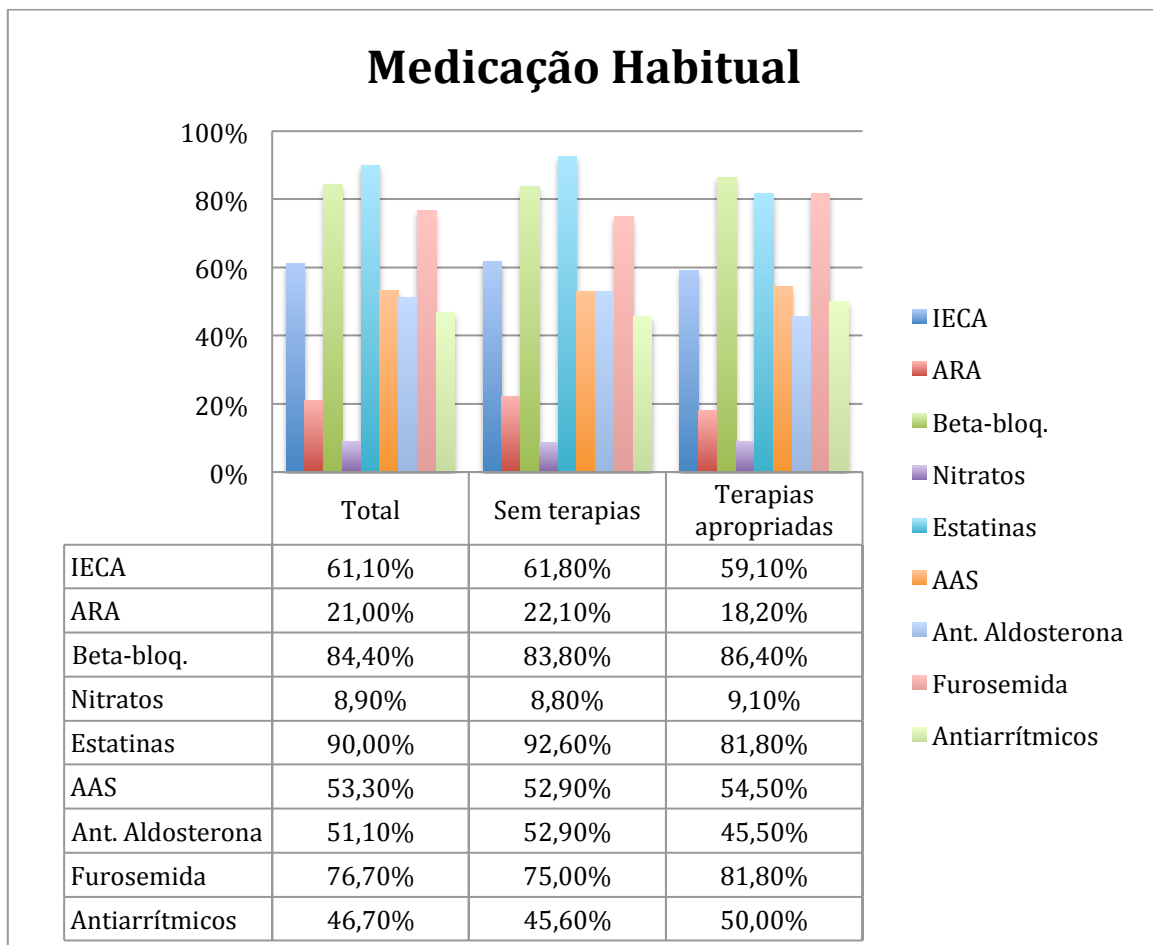


Figura 3: Medicação habitual na população estudada.

Tabela 3: Parâmetros laboratoriais.

	Total (n=163)	Sem terapias apropriadas (n=116)	T. Apropriadas (n=47)	p
Azoto ureico (mg/dl)	23,17 ± 12,83	22,51 ± 12,88	24,79 ± 12,70	0,21
Creatinina (mg/dl)	1,10 ± 0,48	1,06 ± 0,49	1,20 ± 0,45	<b>0,007</b>
Sódio (mmol/L)	138,67 ± 2,59	138,74 ± 2,52	138,49 ± 2,76	0,93
Potássio (mmol/L)	4,35 ± 0,47	4,34 ± 0,44	4,36 ± 0,54	0,84
Cloro (mmol/L)	103,69 ± 3,13	103,84 ± 3,13	103,31 ± 3,14	0,66
Cálcio (mg/dl)	9,34 ± 0,50	9,30 ± 0,49	9,45 ± 0,50	0,08
AST (U/L)	75,58 ± 559,02	95,70 ± 668,55	28,94 ± 20,982	0,76
ALT (U/L)	59,30 ± 199,70	69,75 ± 237,50	35,00 ± 31,39	0,70
GGT (U/L)	62,09 ± 68,23	58,96 ± 62,49	69,45 ± 80,52	0,28
PCR (mg/dl)	1,70 ± 2,20	1,83 ± 2,32	1,44 ± 1,93	0,45

AST: Aspartato transaminase; ALT: Alanina Transaminase; GGT: Gama glutamil transpeptidase;  
PCR: proteína C-reativa

Tabela 4: Disritmias durante o *follow-up* (dados da interrogação do CDI)

	Total (n=163)	Sem terapias apropriadas (n=116)	T. Apropriados (n=47)	p
FA	18,4%	19,0%	17,0%	0,77
Flutter	1,8%	1,7%	2,1%	0,86
TVNM	45,4%	38,8%	61,7%	<b>0,008</b>
Tempestade arrítmica	1,2%	0%	4,3%	<b>0,025</b>

## Comparação entre os grupos com e sem terapias apropriadas

No que toca às características clínicas e demográficas dos doentes, verificámos que os doentes que sofreram terapias apropriadas eram maioritariamente do sexo masculino, havendo uma diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de terapias apropriadas conforme o sexo dos doentes ( $p=0,04$ ). Não verificámos diferenças significativas na idade, classe funcional NYHA, FEVE ou comorbilidades. No entanto, a proporção de doentes com doença renal crónica era significativamente superior no grupo dos doentes com terapias apropriadas (Tabela 1).

A terapêutica farmacológica habitual era semelhante nos dois grupos de doentes. (Figura 3)

As informações obtidas pela interrogação do CDI revelaram que os doentes com terapias apropriadas apresentam uma maior percentagem de TVNM, verificando-se a ocorrência de episódios de tempestade arritmica apenas neste grupo. (Tabela 3) As diferenças encontradas nos dois grupos no que toca a estas variáveis foram estatisticamente significativas. (Tabela 4)

Quanto aos parâmetros laboratoriais verificou-se uma associação entre valores de creatinina e o desenvolvimento de terapias apropriadas ( $p=0,007$ ). Foi feita uma curva de ROC (Figura 4) para determinar o *cut-off* a partir do qual esta relação era mais notória, identificando valores de creatinina superiores ou iguais a 1,055 mg/dl (sensibilidade de 59,6% e especificidade de 65% para a identificação da probabilidade de ocorrência de terapias apropriadas). A análise de Kaplan-Meier demonstrou uma sobrevida livre de terapias apropriadas significativamente melhor nos doentes com creatinina inferior a 1,055 mg/dl (Log Rank:  $p = 0,024$ ). Aos 6 anos após a implantação do CDI cerca de 41,8% dos doentes com valores mais altos de creatinina sofreram uma primeira terapia apropriada em contraste com 24,3% nos restantes doentes. (Figura 5)

Não foram encontradas outras associações estatisticamente significativas entre a ocorrência de terapias apropriadas e os restantes parâmetros laboratoriais.

Foi também realizada análise multivariada (regressão logística) cujos resultados não identificaram nenhum dos parâmetros descritos como preditores independentes de terapias apropriadas.

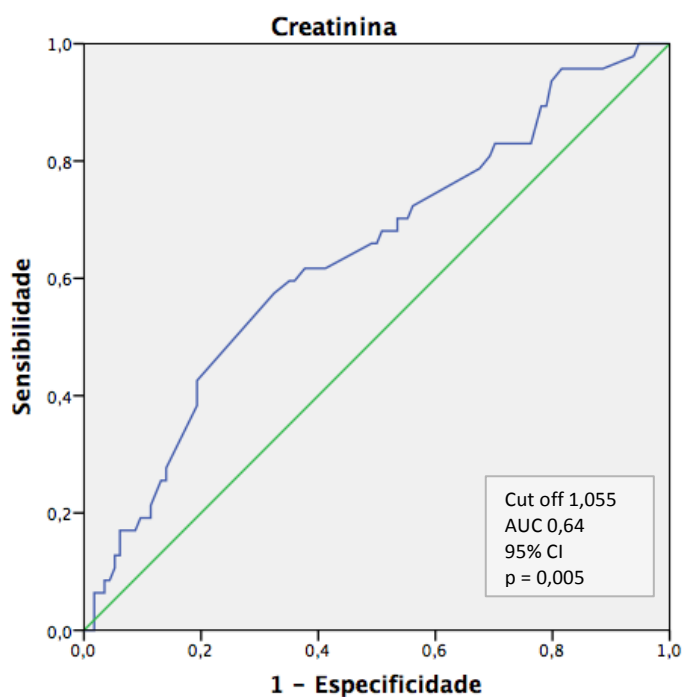


Figura 4: Curva ROC para otimizar a sensibilidade e especificidade do parâmetro Creatinina.



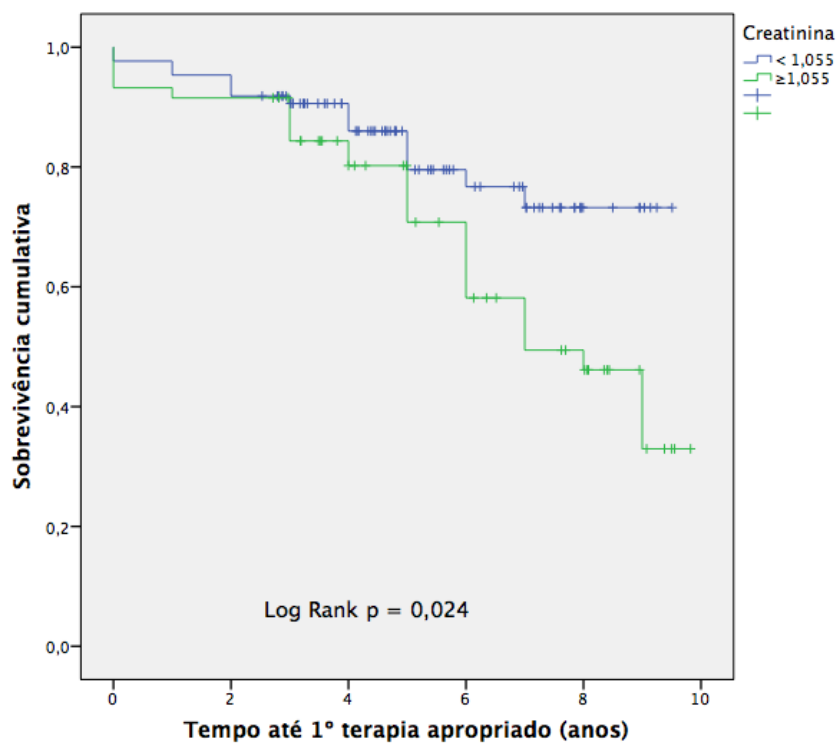


Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier representando o tempo até à primeira terapia apropriada durante o *follow-up* dos doentes, estratificando os doentes pelo valor de creatinina sérica.

## DISCUSSÃO

### **Incidência de terapias apropriadas**

Neste estudo, realizado a partir de uma amostra de uma população real de doentes com miocardiopatia isquémica que implantaram um CDI por prevenção primária, foi observada uma taxa de terapias apropriadas de 28,8% num tempo médio de *follow-up* de  $6,62 \pm 2,9$  anos. Esta incidência, ligeiramente superior à verificada noutros estudos multicêntricos internacionais<sup>(6-10)</sup>, pode ser explicada pelo facto do tempo de *follow-up* ser mais prolongado no nosso estudo, o que permitiu o registo de um maior número de eventos. Por outro lado, nalguns destes estudos previamente realizados os ATPs não foram considerados dentro das terapias apropriadas o que também pode contribuir para as diferenças observadas.

Pode-se constatar, pela análise efetuada, que apenas uma pequena parcela de todos os doentes que são submetidos a implantação de CDI em prevenção primária vão realmente necessitar deste dispositivo, confirmando a necessidade de aperfeiçoar os critérios de seleção dos doentes de modo a triar melhor os candidatos a esta terapêutica invasiva.

As atuais recomendações Europeias são baseadas no grande estudo multicêntrico MADIT II, que demonstrou uma melhoria da sobrevida com a implantação do CDI em doentes com EAM prévio e FEVE  $\leq 30\%$ . Neste estudo o uso de CDI associou-se a uma redução do risco de morte súbita de 31%.<sup>(11)</sup> No entanto, o facto de utilizar este parâmetro, não muito eficaz ou reproduzível, como critério de implantação do CDI, faz com que haja um grande número de doentes elegíveis para a implantação que poderão nunca vir a beneficiar desta terapêutica. Contrariamente aos resultados encontrados noutros estudos<sup>(9)</sup> e ao que era expectável, não encontramos uma relação entre a diminuição da FEVE e a ocorrência de terapias apropriadas, pelo que fica em dúvida se este será um critério muito útil na seleção dos doentes.

Como já foi referido anteriormente, estes dispositivos apresentam certos inconvenientes que não devem ser desvalorizados. Para além das possíveis complicações associadas à sua implantação, há ainda a considerar o risco de falha na transmissão de choques, a necessidade de substituições periódicas devido à duração limitada da bateria, os elevados custos implicados em todo o processo e, sobretudo, o grande impacto negativo associado à ocorrência de choques inapropriados e de choques apropriados frequentes. Estes doentes estão mais suscetíveis a problemas de ansiedade e depressão, e vêem a sua vida quotidiana claramente afetada, seja pelo prejuízo na qualidade do sono, nas relações íntimas, na imagem corporal, na participação de desportos coletivos ou na condução de veículos, entre outros.<sup>(12)</sup>

### **Fatores associados à ocorrência de terapias apropriadas**

Este estudo demonstrou uma relação significativa entre a ocorrência de terapias apropriadas e alguns dos parâmetros avaliados: sexo masculino, presença de TVNM e doença renal crónica. No entanto, nenhum destes parâmetros foi identificado como preditor independente de terapias apropriadas.

Relativamente à relação estabelecida com o sexo masculino, apesar de ter sido demonstrada uma diferença significativa entre o grupo com terapias apropriadas e o grupo sem terapias, não podemos tirar conclusões claras acerca deste achado, uma vez que não conseguimos ter um número representativo de doentes do sexo feminino. (Tabela 1) Esta diferença em termos numéricos é encontrada na grande maioria dos estudos e é explicada pela maior incidência de EAM no sexo masculino.

No nosso estudo verificámos também uma nítida associação entre a presença de TVNM na interrogação do CDI e a ocorrência de terapias apropriadas ( $p = 0,008$ ). De uma

forma semelhante, *Verma et al* demonstraram que a presença de TVNM pré-implantação do CDI era um dos preditores mais importantes de terapias apropriadas na sua população.<sup>(10)</sup> Este facto é curioso, uma vez que este parâmetro era um importante critério de inclusão nos primeiros estudos sobre o uso de CDI em prevenção primária<sup>(13)</sup>, porém, não é considerado um critério para a implantação de CDI nas recomendações atuais.<sup>(5)</sup> De notar que no nosso estudo apenas avaliámos a ocorrência deste tipo de arritmias após a implantação do CDI. No entanto é compreensível que estes doentes ao apresentarem uma maior tendência arritmogénica, demonstrado pelo aumento das TVNM, tenham também uma maior probabilidade de vir a desenvolver disritmias ventriculares mantidas e, conseqüentemente, terapias apropriadas.

No nosso estudo valores mais elevados de creatinina sérica associaram-se a maior probabilidade de ocorrência de terapias apropriadas durante o *follow-up* (Tabela 3), verificando-se também uma associação entre a elevação da creatinina sérica e a precocidade na ocorrência de uma primeira terapia apropriada. (Figura 5)

Estes resultados são semelhantes aos encontrados no estudo de *Hreybe et al*, onde foi demonstrado que os doentes com disfunção renal têm um risco mais elevado de sofrer terapias apropriadas, incluindo choques e ATP.<sup>(14)</sup> Encontraram também uma relação entre o aumento dos níveis de creatinina e a ocorrência mais precoce de eventos arrítmicos a requerer terapias apropriadas. Noutro estudo, *Kreuz et al* demonstraram que uma função renal comprometida à data da implantação do CDI representa um poderoso preditor independente para a incidência de arritmias ventriculares potencialmente fatais.<sup>(15)</sup> Deste modo, podemos concluir que a medição dos valores de creatinina antes da implantação do CDI pode ser uma ferramenta muito útil para a seleção dos candidatos ideais. No entanto, mais estudos multicêntricos randomizados serão necessários para comprovar estes resultados.

## Associações expectáveis

A maioria dos estudos realizados com o objetivo de identificar preditores de choques apropriados utilizaram populações com diferentes patologias (cardiopatias isquémicas, cardiopatias dilatadas) em que o CDI foi implantado quer em prevenção primária quer secundária.

Este estudo tem como mais-valia analisar uma população constituída exclusivamente por doentes com cardiopatia isquémica que implantaram CDI em prevenção primária, permitindo-nos ter uma noção mais concreta desta população específica.

Há ainda certos parâmetros previamente estudados que têm sido associados à ocorrência de terapias apropriadas e que merecem ser discutidos.

A classificação funcional da NYHA é um método simples para classificar a gravidade da insuficiência cardíaca, categorizando os doentes em uma de quatro categorias baseada na limitação da atividade física. Doentes com classe NYHA superior a II parecem apresentar maior probabilidade de vir a desenvolver eventos arritmogénicos e, portanto, de beneficiar da implantação de um CDI. Esta associação foi já demonstrada em diversos estudos, dos quais destacamos o estudo de *Singh et al* que analisou a população incluída no grande estudo multicêntrico MADIT-II e demonstrou um aumento da ocorrência de choques apropriados em doentes com classe NYHA superior a II. <sup>(13)</sup>

Certos hábitos podem também contribuir para a ocorrência de terapias apropriadas. O estudo de *Verhagen et al* revelou que doentes com hábitos tabágicos prévios tinham uma maior probabilidade de vir a sofrer choques apropriados. <sup>(6)</sup> Este facto pode ser explicado pela maior incidência de aterosclerose nestes indivíduos, o que aumenta o risco de eventos isquémicos, com consequentes processos cicatriciais no miocárdio que podem induzir a formação de arritmias potencialmente malignas. Na nossa população, 68,9% dos doentes tinha

hábitos tabágicos prévios à implantação do CDI, no entanto não foi encontrada nenhuma relação estatisticamente significativa entre o tabagismo e o despoletar de terapias apropriadas.

Diversas classes de fármacos foram também associadas à prevenção de terapias apropriadas. No estudo de *Obeyesekere et al*, a ausência de tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona foi considerado um preditor independente de choques apropriados.<sup>(9)</sup> Por outro lado, *Singh et al* demonstraram uma relação inversa entre o uso de beta-bloqueantes e terapias apropriadas.<sup>(13)</sup> Esta associação, entre a toma destes fármacos e a menor incidência de choques apropriados, pode ser explicada pela ação que apresentam na inibição da remodelagem cardíaca, com melhorias na função do ventrículo esquerdo e com efeitos neurohormonais que reduzem o risco de taquicardia ventricular.<sup>(16)</sup> Não foi possível encontrar no nosso estudo diferenças significativas entre o uso destes medicamentos e a ocorrência de terapias apropriadas, o que pode estar relacionado com o facto de a grande maioria dos doentes incluídos no estudo estarem medicados com estes fármacos.

### **Limitações do estudo**

Os resultados deste estudo são limitados pelo facto de se tratar de uma análise unicêntrica e baseada nos dados de uma amostra com dimensões reduzidas.

Por outro lado, foi realizado de forma retrospectiva o que condiciona a recolha dos dados e não permite identificar atividades diárias, emoções ou estados psicológicos que pudessem influenciar a necessidade do choque.

## CONCLUSÃO

As atuais recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia para a implantação de CDI em prevenção primária na miocardiopatia isquémica são muito amplas, utilizando apenas como critérios a FEVE e a classe de NYHA, pelo que incluem uma proporção significativa de doentes que nunca irão necessitar do dispositivo.

Neste estudo encontrou-se uma clara associação entre a existência de valores mais elevados de creatinina sérica à data da implantação do CDI e a ocorrência de terapias apropriadas. Verificou-se também que nestes doentes a ocorrência de terapias era mais precoce. Deste modo, podemos concluir que este poderia ser um critério muito útil a considerar, de modo a aperfeiçoar a seleção dos candidatos a CDI.

No entanto, a realização de estudos multicêntricos prospetivos seria necessária para comprovar estes resultados e identificar os melhores preditores de terapias apropriadas, com o objetivo de aperfeiçoar as indicações para implantação do CDI e alocar esta tecnologia salva-vidas aos doentes que realmente dela poderiam beneficiar.

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho necessitou de muito esforço e dedicação e a sua conclusão não teria sido possível sem o apoio de um conjunto de pessoas que, de uma forma direta ou indireta contribuíram para a sua realização, nomeadamente:

Ao Excelentíssimo Sr. Dr. Mariano Pego pela oportunidade que me concedeu de realizar a Tese de Mestrado no Serviço de Cardiologia dos CHUC.

À Professora Doutora Natália António pelo interesse e dedicação demonstrados ao longo dos dois anos que durou este projeto, pela incondicional ajuda e disponibilidade e por ter contribuído para o meu crescimento pessoal e profissional.

À Dra. Joana Delgado Silva pelo apoio, orientação, partilha do seu saber e imprescindíveis sugestões.

A todos os técnicos do Serviço de Cardiologia, em particular aos Técnicos João e Maria João, pela ajuda na recolha dos dados relativos à interrogação do CDI.

Ao Laboratório de Bioestatística, particularmente à Professora Doutora Bárbara Oliveiros, pela disponibilidade e ajuda no tratamento estatístico.

A todos os doentes com quem tive oportunidade de contactar e pela sua disponibilidade em participar neste projeto.

À minha família e amigas por estarem sempre presentes, com o carinho, afecto e atenção que me demonstraram constantemente.

Ao João por todo o apoio, incentivo, atenção e compreensão, sem os quais não seria possível concluir esta tarefa.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organization WH. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011;
2. Aparecida R, Muzzi L, Aparecida G, Santos B. Infarto do Miocárdio : Alterações Morfológicas e Breve Abordagem da Influência do Exercício Físico. *Rev Bras Cardiol.* 2014;27(5):349–55.
3. Ghuran a V, Camm a J. Ischaemic heart disease presenting as arrhythmias. *Br Med Bull.* 2001;(59):193–210.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933–40.
5. Priori S, Lundqvist CB, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;17–30.
6. Verhagen MP, van Boven N, Ruiter JH, Kimman G-JP, Tahapary GJ, Umans V a. Follow-up of implantable cardioverter-defibrillator therapy: comparison of coronary artery disease and dilated cardiomyopathy. *Netherlands Hear J [Internet].* 2014;22(10):431–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12471-014-0595-z>
7. Alsheikh-Ali A a., Homer M, Maddukuri P V., Kalsmith B, Estes N a M, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(8):784–9.
8. Ng ACT, Bertini M, Borleffs CJW, Delgado V, Boersma E, Piers SRD, et al. Predictors of death and occurrence of appropriate implantable defibrillator therapies in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol [Internet]. Elsevier Inc.;* 2010;106(11):1566–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.07.029>
9. Obeyesekere MN, Chan W, Stub D, Prabhu S, Teo EP, Toogood G, et al. Left ventricular ejection fraction and absence of ACE inhibitor/angiotensin II receptor blocker predicts appropriate defibrillator therapy in the primary prevention population. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(6):696–704.
10. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, Oosthuizen R, Beardsall M, Wulffhart Z, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(3):320–9.
11. England TN. Numb Er 12 Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients With Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. 2008;346(12):877–83.

12. Schron EB, Exner D V., Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: Impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation*. 2002;105(5):589–94.
13. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, Wang H, Daubert JP, Zareba W, et al. Factors Influencing Appropriate Firing of the Implanted Defibrillator for Ventricular Tachycardia/Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005;46(9):1712–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109705017845>
14. Hreybe H, Ezzeddine R, Bedi M, Barrington W, Bazaz R, Ganz L, et al. Renal insufficiency predicts the time to first appropriate defibrillator shock. *Am Hear J* [Internet]. 2006;151(4):852–6. Available from: <papers2://publication/uuid/FDC69B7E-05A9-4A95-A561-35301538197F>
15. Kreuz J, Balta O, Linhart M, Fimmers R, Lickfett L, Mellert F, et al. An impaired renal function and advanced heart failure represent independent predictors of the incidence of malignant ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter/defibrillator for primary prevention. *Europace* [Internet]. 2010;12(10):1439–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817721>
16. Lelakowski J, Piekarz J, Rydlewska A, Majewski J, Senderek T, Ząbek A, et al. Factors predisposing to ventricular tachyarrhythmia leading to appropriate ICD intervention in patients with coronary artery disease or non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Kardiol Pol*. 2012;70(12):1264–75.