

ARTIGO ORIGINAL

# Pressão arterial diastólica e frequência cardíaca estão independentemente associadas a mortalidade na regurgitação aórtica crônica



Li-Tan Yang, MD,<sup>a</sup> Patricia A. Pellikka, MD,<sup>a</sup> Maurice Enriquez-Sarano, MD,<sup>a</sup> Christopher G. Scott, MS,<sup>b</sup> Ratnasari Padang, MBBS, PHD,<sup>a</sup> Sunil V. Mankad, MD,<sup>a</sup> Hartzell V. Schaff, MD,<sup>c</sup> Hector I. Michelena, MD<sup>a</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** A significância prognóstica da pressão arterial diastólica (PAD) e da frequência cardíaca de repouso (FCR) em pacientes com regurgitação aórtica (RA) hemodinamicamente significativa é desconhecida.

**OBJETIVOS** Este estudo buscou investigar a associação da PAD e da FCR com mortalidade por todas as causas em pacientes com RA.

**MÉTODOS** Pacientes consecutivos com RA ≥ moderada a severa foram retrospectivamente identificados de 2006 a 2017. Examinou-se a associação da mortalidade por todas as causas com PAD e FCR mensuradas rotineiramente.

**RESULTADOS** Dos 820 pacientes (idade  $59 \pm 17$  anos; 82% homens) seguidos por  $5,5 \pm 3,5$  anos, 104 faleceram sob tratamento médico e 400 foram submetidos a cirurgia da valva aórtica (CVA). Idade, sintomas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), índice do diâmetro sistólico final do VE (iDSFVE), PAD e FCR foram preditores univariados de mortalidade por todas as causas (todos com  $p \leq 0,002$ ). Quando ajustadas para dados demográficos, comorbidades e indicadores cirúrgicos (sintomas, FEVE e iDSFVE), PAD basal [hazard ratio (HR) ajustada]: 0,79 (intervalo de confiança de 95%: 0,66 a 0,94) para um aumento de 10 mmHg,  $p = 0,009$  e FCR basal [HR ajustada: 1,23 (intervalo de confiança de 95%: 1,03 a 1,45) para um aumento de 10 batimentos por min (bpm),  $p = 0,01$ ] estiveram independentemente associadas à mortalidade por todas as causas. Essas associações persistiram após ajuste para a presença de hipertensão, medicamentos, CVA dependente do tempo e ao se utilizar as médias de PAD e FCR (todas com  $p \leq 0,02$ ). Comparados com a população geral, pacientes com RA apresentaram mortalidade excessiva (risco relativo de morte  $>1$ ), a que aumentou acentuadamente em proporção inversa ( $p$  para não linearidade = 0,002) à PAD a partir de 70 mmHg e com pico em 55 mmHg, e em proporção direta à FCR a partir de 60 bpm.

**CONCLUSÕES** Em pacientes com RA crônica hemodinamicamente significativa, PAD e FCR mensuradas de forma rotineira demonstram uma associação robusta com mortalidade por todas as causas, independente de dados demográficos, comorbidades, indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes, presença de hipertensão e uso de medicamentos. Portanto, PAD e FCR devem ser integradas em uma tomada de decisão clínica abrangente para esses pacientes. (J Am Coll Cardiol 2020;75:29–39) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçá o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

A regurgitação aórtica (RA) crônica hemodinamicamente significativa costuma apresentar características marcantes no exame físico, variando de sinais vitais (isto é, pressão de pulso ampla) a achados físicos (1). Essa manifestação no exame físico tem re-

lação direta com a fisiopatologia subjacente da RA, na qual um grande volume total de bombeamento é ejetado na sístole, gerando pulsos periféricos “delimitadores”, e então regurgita para dentro do ventrículo esquerdo na diástole, resultando em uma diminuição da pressão ar-

<sup>a</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; <sup>b</sup>Division of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; e <sup>c</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA. Este projeto é financiado pelo Mayo Clinic Department of Cardiovascular Medicine. Todos os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 12 de agosto de 2019; manuscrito revisado recebido em 23 de outubro de 2019, aceito em 28 de outubro de 2019.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**AEOR** = área efetiva do orifício regurgitante  
**CVA** = cirurgia da valva aórtica  
**ETT** = ecocardiograma transtorácico  
**FCR** = frequência cardíaca de repouso  
**FEVE** = fração de ejeção do ventrículo esquerdo  
**ICC** = índice de comorbidade de Charlson  
**IDSFVE** = índice do diâmetro sistólico final do VE  
**PAD** = pressão arterial diastólica  
**RA** = regurgitação aórtica crônica hemodinamicamente significativa

terial diastólica (PAD) (1). Essa fisiopatologia resulta em um aumento tanto da pré-carga quanto da pós-carga (2); portanto, pacientes com RA apresentam pressão de pulso ampla e podem desenvolver hipertensão sistólica, a qual deve ser tratada com medicamentos (3,4). As atuais diretrizes sobre doenças valvares (4) e hipertensão (3) hipoteticamente alertam para os perigos do uso de medicamentos que poderiam piorar a sobrecarga de volume ao causar bradicardia; também hipoteticamente alertam para os perigos de uma redução significativa da PAD (3), que poderia prejudicar a perfusão coronária. Porém, essas preocupações são apenas conjecturas, porque a importância clínica da PAD e da frequência cardíaca de repouso (FCR) em pacientes com

RA é desconhecida. É possível, no entanto, que pacientes com RA e PAD baixa possam apresentar um aumento da mortalidade em comparação à população sem doença valvar e PAD baixa (fenômeno J) (5,6). A FCR é mais intrigante, pois pacientes com RA bem compensados e assintomáticos tendem a apresentar bradicardia em repouso (7), embora uma FCR alta tenha sido associada a mortalidade excessiva em populações sem doença valvar (8).

Portanto, nosso principal objetivo foi investigar a significância prognóstica da PAD e da FCR em pacientes com RA e se esses parâmetros rotineiramente mensurados poderiam prever desfechos, independente dos indicadores cirúrgicos recomendados pelas diretrizes, incluindo sintomas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e índice do diâmetro sistólico final do VE (IDSFVE).

**MÉTODOS**

**POPULAÇÃO DO ESTUDO E DADOS CLÍNICOS.** De janeiro de 2006 a outubro de 2017, foram retrospectivamente identificados todos os pacientes consecutivos com RA crônica moderadamente grave ou grave por ecocardiograma transtorácico (ETT). Critérios de exclusão incluíram pacientes <18 anos de idade, pacientes que se recusaram a participar da pesquisa ou qualquer uma das seguintes condições: regurgitação ou estenose mitral > leve; estenose aórtica > leve; qualquer cirurgia valvar prévia; cardiopatia congênita; cardiomiopatias hipertróficas, restritivas ou constrictivas; cardiopatia carcinóide; dissecação aórtica aguda; RA aguda traumática; e endocardite ativa (Figura On-line 1). Casos de valva aórtica bicúspide, unicúspide e quadricúspide não foram excluídos, assim como os casos de regurgitação da valva tricúspide. Residentes fora dos EUA foram excluídos devido ao seguimento incompleto.

Após as exclusões, a coorte do estudo foi constituída de 820 pacientes (748 pacientes fazem parte da nossa coorte prévia) (9). Todos os pacientes foram submetidos a avaliações cirúrgicas cardiológicas e/ou cardiovasculares abrangentes em um período de até 30 dias após o ETT. Em cada consulta, os médicos registraram, de forma independente, os sintomas subjetivos basais e a intensidade do murmúrio diastólico (I a VI). Estes foram meticulosamente extraídos do prontuário médico eletrônico de cada paciente. As condições comórbidas registradas durante a consulta por RA foram extraídas eletronicamente pelos códigos CID-9 e CID-10, incluindo hipertensão sistêmica. O índice de comorbidade de Charlson (ICC) foi calculado para cada paciente.

Em nosso laboratório de ecocardiografia, as medições da pressão arterial e da FCR foram rotineiramente obtidas e registradas em uma sala silenciosa após o paciente ter repousado por alguns minutos, logo antes da realização do ETT, por esfigmomanômetro manual em aproximadamente 75% dos pacientes e por manguito automático nos outros pacientes. A FCR foi registrada diretamente pela máquina de ecografia em todos os pacientes como parte da determinação do índice cardíaco e do débito cardíaco. Este estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional.

**ECOCARDIOGRAFIA.** Em pacientes com vários ETTs, o primeiro exame com RA de grau moderado a grave foi utilizado como o momento basal para a análise. O ETT foi realizado por sonografistas treinados e revisado por cardiologistas com treinamento em ecocardiografia nível III, utilizando sistemas ecográficos disponíveis comercialmente. A quantificação das câmaras foi realizada de acordo com as diretrizes (10). Foi utilizada uma abordagem abrangente para o diagnóstico da gravidade da RA, incluindo uma combinação de medições quantitativas [área de superfície de isovelocidade proximal ou área efetiva do orifício regurgitante (AEOR) quantitativa derivada do Doppler pulsado e volume regurgitante], medições semiquantitativas [largura da vena contracta (LVC), integral tempo-velocidade do fluxo reverso na aorta descendente] e observações qualitativas (11). A gravidade da RA foi classificada como moderadamente grave (AEOR 0,20 a 0,29 cm<sup>2</sup>, VolR 45 a 59 mL/batimento) e grave [LVC >0,6 cm, tempo de meia-pressão (*pressure half-time*, PHT) <200 ms, AEOR ≥0,3 cm<sup>2</sup>, VolR ≥60 mL/batimento], utilizando uma abordagem integrada e abrangente, incluindo os parâmetros mencionados acima e a reversão do fluxo diastólico nas aortas descendente e abdominal (11).

**DESFECHOS.** Nosso desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas. Devido ao conhecido benefício para a sobrevida associado à cirurgia da valva aórtica (CVA) (4) e com o intuito de estudar o curso natural da

**TABELA 1** Parâmetros clínicos e ecocardiográficos basais

	Total	PAD			FCR	
	(n = 820)	<55 mmHg (n = 204)	55-70 mmHg (n = 339)	≥70 mmHg (n = 277)	<60 bpm (n = 319)	≥60 bpm (n = 501)
Idade, anos	59 ± 17	60 ± 19	60 ± 17	57 ± 16*	61 ± 16	58 ± 18 <sup>†</sup>
Mulheres	148 (18)	40 (20)	63 (19)	45 (16)	47 (15)	101 (20)*
PAS, mmHg	130 ± 20	123 ± 19	129 ± 20	136 ± 19 <sup>‡</sup>	130 ± 21	130 ± 20
PAD, mmHg	64 ± 13	47 ± 5	62 ± 3	77 ± 7 <sup>‡</sup>	64 ± 12	63 ± 13
Frequência cardíaca de repouso, bpm	64 ± 12	65 ± 13	63 ± 11	64 ± 11	53 ± 5	71 ± 10 <sup>‡</sup>
Índice de massa corporal, m <sup>2</sup> /kg	27,6 ± 5,3	27 ± 5	28 ± 5	28 ± 6	27 ± 4	28 ± 6*
Área de superfície corporal, m <sup>2</sup>	2,01 ± 0,24	1,95 ± 0,23	2,01 ± 0,24	2,05 ± 0,24 <sup>‡</sup>	2,01 ± 0,23	2,01 ± 0,24
Sintomas basais	372 (46)	107 (530)	168 (50)	97 (36) <sup>‡</sup>	112 (36)	260 (53) <sup>‡</sup>
Classe funcional da NYHA						
Classe I+II	687 (84)	171 (84)	282 (83)	234 (84)	290 (91)	397 (79) <sup>‡</sup>
Classe III+IV	101 (12)	28 (14)	46 (14)	27 (10)	20 (6)	81 (16)
Indeterminada	32 (4)	5 (2)	11 (3)	16 (6)	9 (3)	23 (5)
Cirurgia da valva aórtica	400 (49)	121 (59)	169 (50)	110 (40) <sup>‡</sup>	133 (42)	267 (53) <sup>‡</sup>
Histórico médico						
Hipertensão (n = 820)	420 (51)	112 (55)	178 (53)	130 (47)	167 (52)	253 (50)
Diabetes melito (n = 752)	32 (4)	6 (3)	13 (4)	13 (5)	10 (3)	22 (5)
Hiperlipidemia (n = 752)	288 (38)	70 (38)	125 (41)	93 (36)	130 (44)	158 (35)*
Doença arterial coronariana <sup>§</sup> (n = 820)	74 (9)	17 (8)	25 (7)	32 (12)	35 (11)	39 (8)
Fibrilação atrial no momento da ecografia (n = 820)	39 (5)	7 (3)	17 (5)	15 (5)	11 (3)	28 (6)
Ex-fumante/fumante atual (n = 803)	344 (43)	98 (49)	138 (41)	108 (40)	135 (43)	209 (43)
Doença renal crônica > estágio 3b (n = 736)	50 (7)	14 (8)	25 (8)	11 (4)	13 (4)	37 (8)*
Índice de comorbidade de Charlson (n = 801)	1,66 ± 2,21	1,57 ± 2,15	1,53 ± 2,04	1,88 ± 2,42	1,79 ± 2,3	1,57 ± 2,09
Hemoglobina (n = 759)	13,6 ± 1,6	13,4 ± 1,5	13,4 ± 1,7	14,0 ± 1,3 <sup>‡</sup>	13,8 ± 1,3	13,5 ± 1,7*
Medicamentos						
Betabloqueadores (n = 685)	365 (53)	108 (62)	150 (52)	107 (48)*	126 (48)	239 (57)*
Diuréticos (n = 685)	385 (56)	122 (70)	162 (57)	101 (45) <sup>‡</sup>	125 (48)	260 (61) <sup>‡</sup>
Bloqueadores dos canais de cálcio (n = 685)	197 (29)	59 (34)	94 (33)	44 (20) <sup>‡</sup>	72 (27)	125 (30)
Inibidor de ECA ou BRA (n = 685)	311 (45)	93 (53)	127 (44)	91 (40)*	116 (44)	195 (46)
Parâmetros ecográficos						
Valva aórtica bicúspide	296 (36)	65 (32)	110 (32)	121 (44)*	119 (37)	177 (35)
FEVE, %	59 ± 9	58 ± 10	59 ± 8	59 ± 9	60 ± 7	58 ± 10 <sup>‡</sup>
DSFVE, mm	40 ± 7	42 ± 8	40 ± 7	39 ± 6 <sup>‡</sup>	40 ± 6	40 ± 7
iDSFVE, mm/m <sup>2</sup>	20,2 ± 3,7	21,6 ± 4,0	19,9 ± 3,5	19,5 ± 3,5 <sup>‡</sup>	19,9 ± 3,3	20,3 ± 4,0
DDFVE, mm	60 ± 7	62 ± 8	60 ± 7	59 ± 6 <sup>‡</sup>	61 ± 7	60 ± 7
Disfunção diastólica <sup>  </sup> (n = 774) <sup>  </sup>	27,1	28,9	30,6	21,6*	26,3	27,7
Índice do volume atrial esquerdo, mL/m <sup>2</sup> (n = 771)	39 ± 14	41 ± 16	40 ± 14	38 ± 13	42 ± 14	38 ± 14 <sup>‡</sup>
PSVD, mmHg (n = 611)	32 ± 10	34 ± 13	31 ± 11	30 ± 7*	31 ± 9	32 ± 11*
Anel, mm	25,8 ± 3,6	25,6 ± 3,5	25,7 ± 3,8	25,9 ± 3,5	26,0 ± 3,6	25,6 ± 3,6
Seio de Valsava, mm (n = 782)	40,2 ± 5,9	39,3 ± 6,6	40,3 ± 5,6	40,7 ± 5,5	40,8 ± 5,3	39,8 ± 6,2*
Porção média da aorta ascendente, mm (n = 750)	40,8 ± 7,4	38,6 ± 7,8	41,1 ± 7,6	42,0 ± 6,6 <sup>‡</sup>	41,3 ± 6,8	40,4 ± 7,9
Quantificação da regurgitação aórtica						
Volume regurgitante, mL (n = 687)	70,6 ± 25,7	74,6 ± 24,5	69,4 ± 24,8	69,5 ± 27,4	74,5 ± 28,9	67,8 ± 22,8 <sup>‡</sup>
AEOR, mm <sup>2</sup> (n = 649)	29,5 ± 11,6	35 ± 13	28 ± 10	28 ± 11 <sup>‡</sup>	27 ± 10	32 ± 12 <sup>‡</sup>
Vena contracta, mm (n = 685)	5,9 ± 1,5	6,2 ± 1,6	5,9 ± 1,5	5,9 ± 1,5	5,9 ± 1,4	6,0 ± 1,6
Integral tempo-velocidade do fluxo reverso na aorta descendente, cm/s (n = 695)	14,8 ± 5,1	16,6 ± 6,1	14,5 ± 4,8	13,9 ± 4,3 <sup>‡</sup>	15,3 ± 5,7	14,5 ± 4,5*
Gravidade da RA de acordo com o ETT (grave)	505 (62)	146 (72)	206 (61)	153 (55) <sup>‡</sup>	202 (63)	303 (60)

Os valores são descritos por média ± DP ou n (%).

AEOR = área efetiva do orifício regurgitante; BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina II; DDFVE = dimensão diastólica final ventricular esquerda; DSFVE = dimensão sistólica final ventricular esquerda; ECA = enzima conversora da angiotensina; ETT = ecocardiograma transtorácico; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; iDSFVE = índice do diâmetro sistólico final do VE; NYHA = *New York Heart Association*; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; PSVD = pressão sistólica do ventrículo direito; RA = regurgitação aórtica hemodinamicamente significativa; VE = ventrículo esquerdo.

\* 0,01 ≤ p < 0,05,

<sup>†</sup> 0,001 ≤ p < 0,01 e

<sup>‡</sup> p < 0,001 entre subgrupos de PAD e FCR.

<sup>§</sup> Doença arterial coronariana incluiu cardiopatia isquêmica conhecida, intervenção coronária prévia (intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto) e infarto do miocárdio prévio.

<sup>||</sup> Disfunção diastólica foi definida como pseudonormalização ou padrão restritivo de enchimento do VE.

RA antes da intervenção cirúrgica, avaliamos a mortalidade por todas as causas sob tratamento médico. Portanto, o seguimento iniciou no ETT basal e terminou com a CVA, o óbito ou o último seguimento. Também avaliamos a mortalidade por todas as causas durante todo o seguimento (a observação terminou em caso de óbito ou no último seguimento) para verificar nossos resultados. Os desfechos secundários foram CVA e um desfecho composto incluindo CVA mais mortalidade por todas as causas. O *status* de mortalidade e as datas de óbito e do último seguimento foram obtidos utilizando prontuários médicos eletrônicos. Quanto aos indivíduos que não sabíamos se haviam falecido, o vínculo com mortalidade foi realizado utilizando o Accurint (LexisNexis Risk Solutions, LexisNexis, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA), um recurso proprietário que reúne várias fontes nacionais, em 30 de junho de 2018. Indivíduos que constavam no registro do Accurint como não falecidos foram censurados em 31 de dezembro de 2017.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** As variáveis contínuas, expressas como média  $\pm$  DP ou mediana [intervalo interquartil (IIQ)], de acordo com a distribuição dos dados, foram comparadas utilizando o teste t de Student ou o teste da soma de postos de Wilcoxon, sempre que apropriado. Os dados categóricos, apresentados como percentuais, foram comparados utilizando o teste qui-quadrado. Modelos de regressão linear e logística generalizados, tanto binários quanto ordinais, foram utilizados para comparar as variáveis contínuas e categóricas, respectivamente, entre os grupos quando foi necessário o ajuste para covariáveis. A sobrevida foi ilustrada utilizando curvas de Kaplan-Meier e comparada utilizando a estatística de *log-rank*. O desfecho primário de mortalidade sob manejo médico foi analisado utilizando o modelo de risco proporcional de Cox. A hipótese de riscos proporcionais foi avaliada tanto de maneira visual plotando o valor residual vs. o tempo como de maneira formal testando a correlação entre valor residual e tempo. Não foram observadas violações da hipótese de riscos proporcionais.

A análise principal foi realizada utilizando diferentes graus de ajuste multivariado: primeiro para idade, sexo, ICC; segundo, com ajuste adicional para indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes (sintomas, FEVE, iDSFVE); e terceiro, com ajuste adicional para gravidade da RA (moderadamente grave ou grave). Em modelos combinados, indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes, medicamentos e fatores de risco cardiovascular foram ajustados separadamente devido aos casos limitados de mortalidade, a fim de evitar sobreajuste. As diferenças nos efeitos da FCR e PAD de acordo com cirurgia de SVA ou indicadores cirúrgicos foram testadas incluindo um termo de interação na regressão

de riscos proporcionais. As estatísticas C de sobrevida foram computadas para esses vários modelos e os valores de p para as comparações entre as estatísticas C de sobrevida foram baseados nos erros padrão obtidos por *bootstrap* a partir de 1.000 amostras *bootstrap*. Também computamos a melhoria da discriminação integrada (*integrated discrimination improvement*, IDI) para comparar de forma mais aprofundada a discriminação de risco entre os modelos. Os limites de confiança e os valores de p também foram baseados nas amostras *bootstrap*. As associações da mortalidade com PAD/FCR foram representadas utilizando *splines* cúbicos restritos nos quais o número de nós foi escolhido com base no teste qui-quadrado de bondade de ajuste. A *hazard ratio* (HR) foi representada utilizando FCR de 60 bpm e PAD de 70 mmHg como referência. A mortalidade esperada foi obtida com base na mortalidade dos indivíduos na população geral de idade e sexo semelhantes, e as curvas de mortalidade excessiva para PAD e FCR foram representadas utilizando *splines* penalizados de suavização. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando um *software* disponível comercialmente (JMP 11 e SAS 9.4, SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA). Foi considerado estatisticamente significativo um valor de p bilateral  $<0,05$ .

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS BASAIS.** As características basais estão apresentadas na Tabela 1, tanto no geral como por PAD e FCR. É importante ressaltar que, quando comparados com pacientes com RA e PAD  $\geq 70$  mmHg e FCR  $< 60$  bpm, aqueles com menor PAD ( $< 70$  mmHg) e maior FCR ( $\geq 60$  bpm) tiveram mais sintomas basais, foram mais submetidos a CVA, além de apresentarem níveis mais baixos de hemoglobina, maior uso de medicamentos no início do estudo e maior pressão sistólica ventricular direita. Além disso, pacientes com as menores PAD ( $< 55$  mmHg) apresentavam VE maior, RA mais grave (vs. de moderada a grave) e maior AEOR, além de terem sido mais submetidos a CVA. Embora pacientes com FCR  $\geq 60$  bpm apresentassem menor volume regurgitante, eles tinham maior AEOR e foram mais submetidos a CVA. Comparados àqueles sem hipertensão (Tabela On-line 1), os pacientes hipertensos eram mais velhos, apresentavam maior PAS, pior função diastólica, átrios esquerdos maiores, maior pressão sistólica ventricular esquerda, mais casos de doença renal crônica e mais sintomas. Entretanto, a gravidade da RA e os parâmetros do VE não foram diferentes daqueles apresentados pelos pacientes sem hipertensão. O uso de medicamentos foi motivado pela presença de hipertensão, mas vale mencionar que a PAD foi idêntica entre aqueles com e sem hipertensão (Tabela On-line 1). Os

<b>TABELA 2 Associação da PAD e da FCR com mortalidade por todas as causas, cirurgia da valva aórtica e desfecho combinado</b>				
<b>Modelos para mortalidade por todas as causas</b>				
	<b>PAD basal</b>		<b>FCR basal</b>	
	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Mortalidade por todas as causas; seguimento sob tratamento médico; n = 820, 104 óbitos</b>				
Modelos separados para PAD basal e FCR basal (por aumento de 10 unidades)				
Análise multivariada de Cox	0,71 (0,60-0,84)	<0,001	1,29 (1,09-1,50)	0,0015
Modelo 1. + idade, sexo, ICC	0,77 (0,65-0,91)	0,0022	1,32 (1,12-1,55)	0,0013
Modelo 2. Modelo 1 + sintomas, FEVE, iDSFVE	0,78 (0,65-0,93)	0,0063	1,24 (1,05-1,47)	0,011
Modelo 3. Modelo 2 + gravidade da RA	0,78 (0,65-0,93)	0,0068	1,23 (1,03-1,46)	0,017
Modelo combinado ajustado para idade, sexo, ICC, sintomas, FEVE e iDSFVE				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,79 (0,66-0,94)	0,009		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,23 (1,03-1,45)	0,018		
Modelo combinado ajustado para idade, sexo, ICC, bloqueadores do canal de cálcio, betabloqueadores, diuréticos, inibidores de ECA/BRA				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,76 (0,63-0,92)	0,003		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,34 (1,11-1,58)	0,001		
Modelo combinado ajustado para idade, sexo, HT, estágio da DRC ≥ 3b, acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial coronariana*				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,72 (0,59-0,86)	0,0005		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,32 (1,10-1,58)	0,003		
<b>Mortalidade por todas as causas; todo o seguimento (incluindo tratamento médico, CVA e pós-CVA); n = 820, 153 óbitos</b>				
Modelo ajustado para idade, sexo, ICC, sintomas, FEVE e iDSFVE				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,84 (0,73-0,96)	0,01		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,28 (1,11-1,47)	0,0005		
Cirurgia da valva aórtica dependente do tempo	0,84 (0,73-0,96)	0,01		
Modelo combinado ajustado para idade, sexo, ICC, sintomas, FEVA, iDSFVE, bloqueadores do canal de cálcio, betabloqueadores, diuréticos, inibidores de ECA/BRA				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,83 (0,72-0,96)	0,009		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,29 (1,12-1,48)	0,0004		
Cirurgia da valva aórtica dependente do tempo	0,40 (0,26-0,62)	<0,0001		
<b>Mortalidade por todas as causas; todo o seguimento (incluindo tratamento médico, CVA e pós-CVA); n = 820, 153 óbitos</b>				
Modelo ajustado para idade, sexo, sintomas, índice de Charlson, FEVE e iDSFVE				
PAD média, por aumento de 10 mmHg	0,81 (0,68-0,97)	0,02		
FCR média, por aumento de 10 bpm	1,29 (1,10-1,50)	0,001		
Cirurgia da valva aórtica dependente do tempo	0,41 (0,28-0,61)	<0,0001		
<b>Preditores de cirurgia da valva aórtica; n = 820, 400 foram submetidos a CVA</b>				
Modelo ajustado para idade, sexo, sintomas, índice de Charlson, FEVE e iDSFVE				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,87 (0,80-0,95)	0,002		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,10 (1,02-1,19)	0,014		
<b>Desfecho composto com mortalidade por todas as causas e cirurgia da valva aórtica; n = 820, 153 óbitos</b>				
Modelo ajustado para idade, sexo, sintomas, índice de Charlson, FEVE e iDSFVE				
PAD basal, por aumento de 10 mmHg	0,86 (0,79-0,92)	0,0001		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,13 (1,05-1,21)	0,0008		
DRC = doença renal crônica; FCR = frequência cardíaca de repouso; IC = intervalo de confiança; ICC = índice de comorbidade de Charlson; PAD = pressão arterial diastólica; HR = hazard ratio; outras abreviações conforme a Tabela 1.				
* Consultar Tabela 1 para saber a definição.				

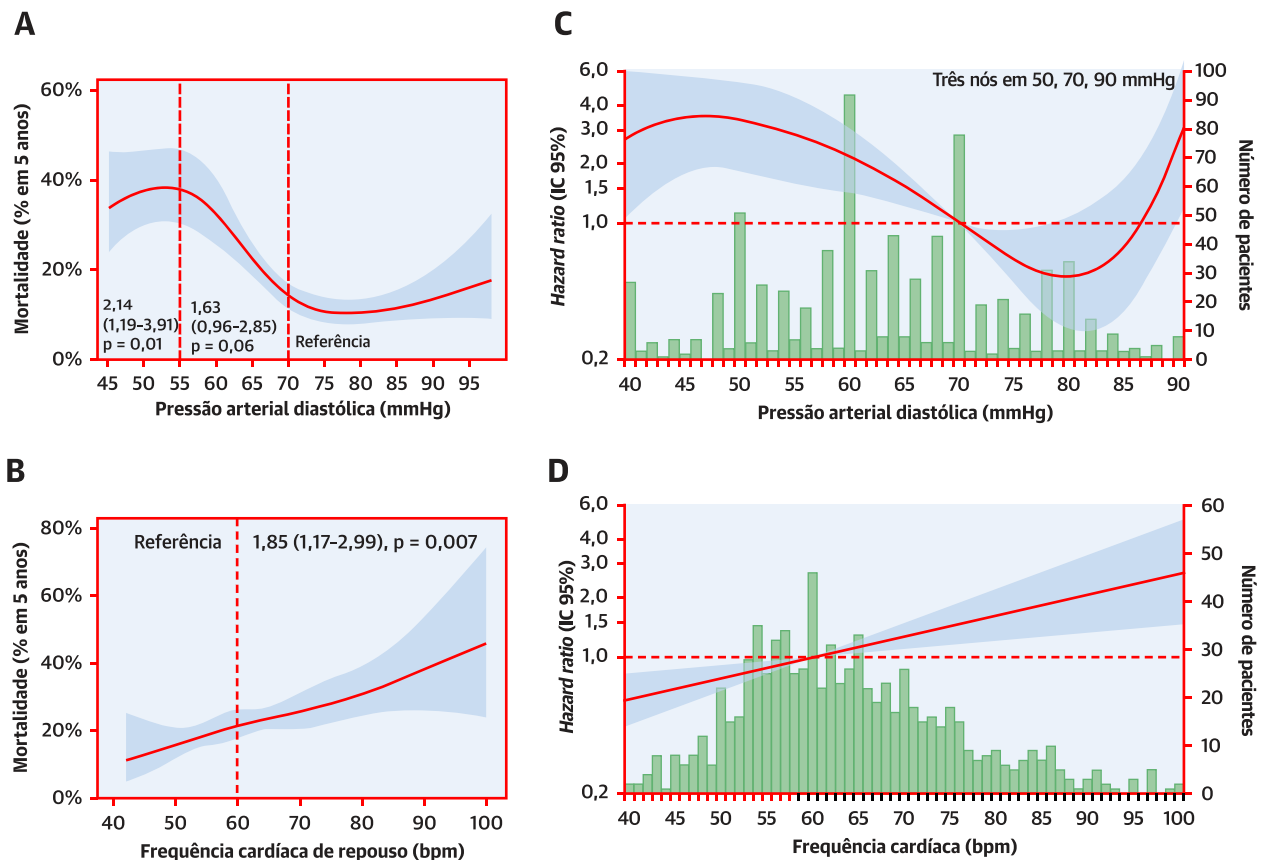
mecanismos de RA (12) incluíram mecanismos únicos em 411 pacientes (50%; dilatação do anel/da junção sinotubular em 212, prolapso da cúspide em 103, restrição/retração da cúspide em 86 e fenestração ou perfuração da cúspide em 10), mecanismos mistos (isto é, uma combinação dos mecanismos acima mencionados) em 355 (43%) e indeterminado em 54 (7%) pacientes.

#### **PREDITORES DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS EM PACIENTES SOB TRATAMENTO MÉDICO.**

O acompanhamento médio foi de 5,5 ± 3,5 anos, durante o qual 400 pacientes (49% de toda a coorte) foram submetidos a CVA e 153 faleceram [104 óbitos de pacientes sob tratamento médico (desfecho do nosso estudo) e 49 óbitos após CVA]. A sobrevida sob tratamento médico

foi de 94 ± 1% em 1 ano, 79 ± 2% em 5 anos e 63 ± 4% em 10 anos.

Os indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes (sintomas, FEVE e iDSFVE) foram preditores univariados de mortalidade (p ≤ 0,0002). Após ajuste para idade, sexo, comorbidades e indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes, modelos separados de análise multivariada revelaram que menor PAD e maior FCR estiveram independentemente associadas à mortalidade por todas as causas (modelos 1 e 2, Tabela 2). Após ajuste adicional para gravidade da RA (moderada a grave vs. grave), foram observadas RRs semelhantes (modelo 3, Tabela 2). Um modelo multivariado combinado ajustado para características basais e indicadores cirúrgicos

**FIGURA 1** Riscos de óbito segundo a PAD e a FAR em curvas de Kaplan-Meier ajustadas

Modelos de *spline* demonstram que a mortalidade em 5 anos começa a aumentar em pacientes com **(A)** PAD <70 mmHg e **(B)** FCR  $\geq$ 60 bpm. Pacientes com PAD  $\leq$ 55 mmHg e FCR  $\geq$ 60 bpm apresentaram um risco 2,1 (IC 95%: 1,19 a 3,91; p = 0,01) e 1,8 (IC 95%: 1,17 a 2,99; p = 0,007) vezes maior de morte, respectivamente, em modelos ajustados para idade, sexo, escore de Charlson, sintomas, FEVE e iDSFVE. O risco relativo de mortalidade ultrapassa 1,0 quando **(C)** PAD <70 mmHg e **(D)** FCR  $\geq$ 60 bpm; as  **barras verdes** apresentam a distribuição dos pacientes nos diferentes valores de PAD e FCR. Teste de não linearidade com p = 0,002 e p = 0,89 para PAD e FCR, respectivamente. Note que o início do segmento alto da curva de J para PAD é interrompido (lado direito das  **curvas A e C**) porque havia poucos pacientes com RA com PAD mais elevada, embora o risco de mortalidade comece a aumentar a partir da PAD >85 mmHg. A  **hazard ratio** e o intervalo de confiança de 95% estão expressos pela  **linha sólida** e pela  **área azul sombreada**, respectivamente. bpm = batimentos por minuto; FCR = frequência cardíaca de repouso; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; iDSFVE = índice do diâmetro sistólico final do VE; PAD = pressão arterial diastólica; RA = regurgitação aórtica.

derivados de diretrizes demonstrou o poder preditivo independente da PAD e da FCR (Tabela 2). O ajuste para medicamentos não afetou a associação da mortalidade com PAD e FCR (Tabela 2); nenhum dos medicamentos, exceto os diuréticos, apresentou associação univariada ou multivariada com mortalidade. Quando substituímos ICC por hipertensão, doença renal crônica  $\geq$ 3b, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana, os resultados foram semelhantes, confirmando o valor prognóstico independente da PAD e da FCR (Tabela 2).

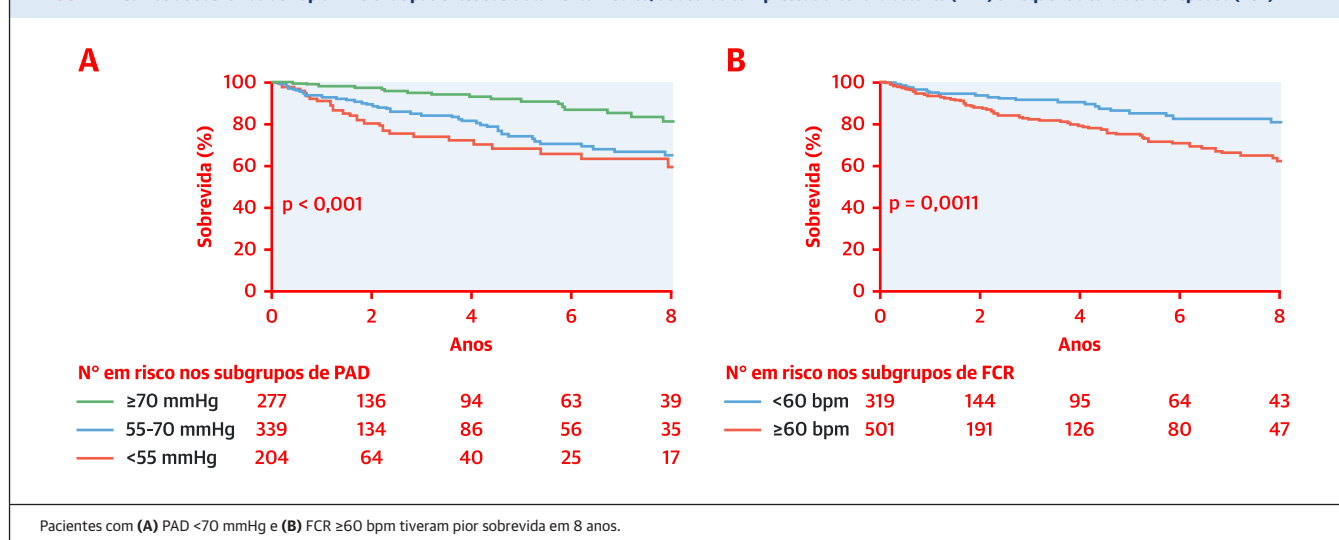
A pressão arterial sistólica e a intensidade do murmúrio diastólico da RA não foram preditoras univariadas de mortalidade (p  $\geq$ 0,1), mas a intensidade do murmúrio esteve associada a um aumento da AEO e do volume regurgitante (ambos com p <0,001). Embora menos proeminente que no caso da PAD, houve uma as-

sociação entre pressão de pulso e mortalidade [HR por aumento de 10 mmHg, 1,1; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,01 a 1,24; p = 0,02] em um modelo ajustado para idade, sexo, ICC, sintomas, FEVE, iDSFVE e FCR.

#### VALORES DE CORTE PARA PAD/FCR PARA PREDIÇÃO DA MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS SOB TRATAMENTO MÉDICO.

Utilizando um ajuste de *spline*, a associação entre mortalidade em 5 anos e PAD imitou a cauda de uma curva em J (p para não linearidade = 0,002): o risco começou a subir com PAD <70 mmHg e atingiu o pico em 55 mmHg (Figuras 1A e 1C). O risco de morte começou a aumentar novamente em PAD >80 a 85 mmHg, mas com muito poucos pacientes com RA nessa categoria (Figura 1C), a parte geralmente mais alta (segmento à direita) da curva em J aparece "interrompida". Para a FCR, o risco de mortalidade em 5 anos

**FIGURA 2** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes sob tratamento médico, de acordo com pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca de repouso (FCR).



começou a aumentar quando a FCR ≥60 bpm e continuou a aumentar de forma linear ( $p$  para não linearidade = 0,89) (Figuras 1B e 1D). As curvas de Kaplan-Meier mostraram diferenças na sobrevida de acordo com os subgrupos de PAD e FCR (Figura 2; Ilustração Central, painel A).

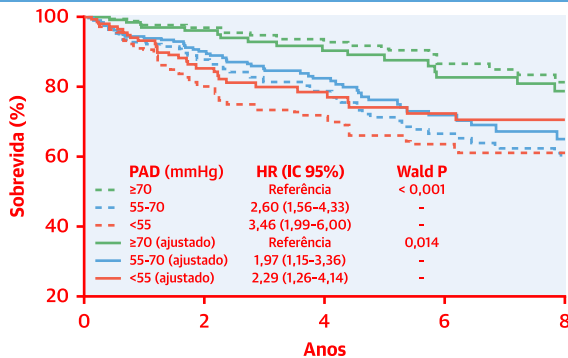
Em comparação com o esperado para a população geral pareada por idade e sexo, pacientes com RA apresentaram maior risco geral contínuo de morte sob tratamento médico, o qual aumentou abruptamente em proporção direta com a FCR e em proporção inversa com a PAD (Ilustração Central, painel B).

**VALOR DISCRIMINANTE DA PAD E DA FCR PARA O RISCO DE MORTALIDADE.** A inclusão de indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes acima das características basais demonstrou um aumento da estatística C de 0,74 para 0,79 (alteração na estatística C = 0,05,  $p = 0,005$ ) (Tabela 3, modelo 3). A inclusão adicional da PAD e da FCR aumentou modestamente a estatística C de 0,79 para 0,81 (alteração na estatística C = 0,02,  $p = 0,03$ ) (Tabela 3, modelo 4). Vale a pena mencionar que a inclusão da PAD e da FCR acima das características basais apenas gerou um valor discriminante de risco semelhante ao dos indicadores cirúrgicos ao aumentar a estatística C de 0,74 para 0,78 (Tabela 3, modelo 2). A melhoria na discriminação do risco também foi corroborada pelos cálculos da IDI para cada modelo (Tabela 3).

**CONSISTÊNCIA DA PAD E DA FCR COMO PREDITORAS DE SOBREVIDA.** As associações independentes acima mencionadas foram baseadas na medicação única da PAD e da FCR basais, e sua associação com a mortalidade foi investigada sob tratamento médico (isto é, censura na CVA). Para avaliar a consistência/confiabili-

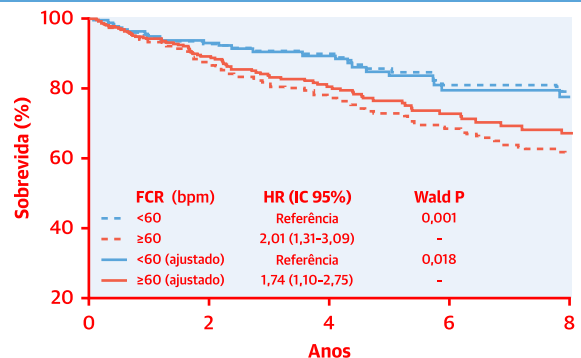
dade desses achados, realizamos as seguintes análises: 1) modelos multivariados para todo o seguimento, utilizando PAD/FCR basais e CVA dependente do tempo; e 2) modelos multivariados para todo o seguimento com a média da PAD e da FCR obtidas ± 2 semanas após o ETT basal. Foi encontrada pelo menos uma medida adicional em consultório em 90% e 83% dos pacientes para PAD e FCR, respectivamente. A mediana do total de medições em consultório no período de ± 2 semanas após a linha de base foi de 3 (IIQ: 2 a 5) e 3 (IIQ: 2 a 4) para PAD e FCR, respectivamente. A PAD média em pacientes com PAD basal <55, de 55 a 70 e ≥70 mmHg foi de  $53 \pm 8$ ,  $62 \pm 7$  e  $73 \pm 8$  mmHg, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). A FCR média em pacientes com FCR basal <60 e ≥60 bpm foi de  $58 \pm 7$  e  $73 \pm 10$  bpm, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Modelos multivariados para todo o seguimento, utilizando PAD e FCR basais (Tabela 2), e para todo o seguimento utilizando a média da PAD e da FCR (Tabela 2), revelou que menor PAD e maior FCR continuaram independentemente associadas a mortalidade por todas as causas.

Com relação à associação da mortalidade com PAD e FCR em pacientes sem indicadores de classe funcional I ou IIa da *New York Heart Association* (NYHA), testamos a interação entre indicadores cirúrgicos de classe funcional I/IIa da NYHA e PAD ( $p = 0,08$ ) ou FCR (0,31), sugerindo ausência de associação forte entre indicadores de classe funcional I/IIa da NYHA e PAD/FCR e FCR em particular. Apesar do poder estatístico limitado (apenas 43 óbitos em pacientes sem indicadores), FCR esteve associada a mortalidade em pacientes sem indicadores de classe I/IIa (Tabela On-line 2, Seção I), mas PAD não esteve. PAD e FCR estiveram fortemente correlacionadas com mortalidade nos pacientes com indicadores (Tabela On-line 2, Seção II).

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Riscos de morte com o aumento da frequência cardíaca de repouso e o decréscimo da pressão arterial diastólica**A** Risco de morte de acordo com PAD e FCR em curvas de Kaplan-Meier ajustadas

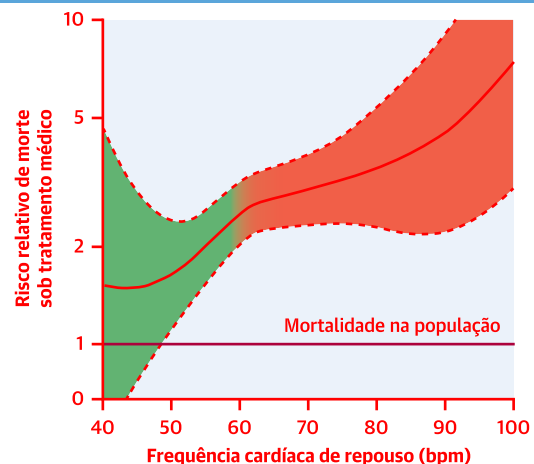
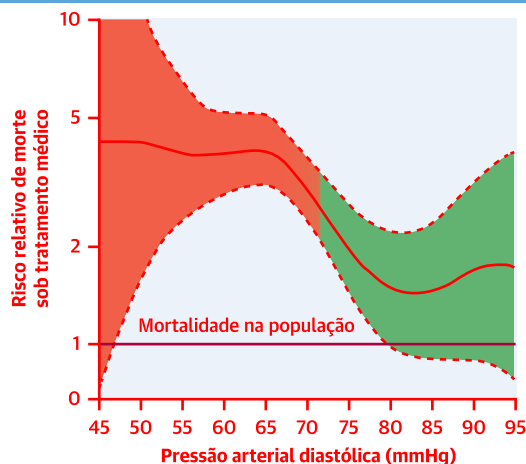
N° em risco

—	277	136	94	63	39
—	339	134	86	56	35
—	204	64	40	25	17



N° em risco

—	319	144	95	64	43
—	501	191	126	80	47

**B** Mortalidade excessiva comparada com sobrevida esperada

Linde, J.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(5):453-63.

(A) Curvas de Kaplan-Meier ajustadas para idade, sexo, índice de Charlson, sintomas, FEVE e iDSFVE demonstraram um aumento do risco de morte quando a PAD reduziu para menos de 70 mmHg e quando a FCR aumentou >60 bpm. (B) Curvas de *spline* representando o risco relativo de mortalidade excessiva comparado à sobrevida esperada na população geral. O eixo y representa o risco relativo de mortalidade excessiva com risco de 1 como a mortalidade de referência da população geral pareada por idade e sexo, em que risco >1 indica mortalidade excessiva. O ponto saliente desse gráfico é que, comparados com a população geral, pacientes com RA hemodinamicamente significativa sob tratamento médico apresentaram um risco excessivo de morte persistente, o qual cresceu acentuadamente com PAD baixa (iniciando com PAD <70 mmHg) e FCR alta (iniciando com >60 bpm). bpm = batimentos por minuto; FCR = frequência cardíaca de repouso; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC = intervalo de confiança; iDSFVE = índice do diâmetro sistólico final do VE; PAD = pressão arterial diastólica; RA = regurgitação aórtica; HR = *hazard ratio*.

**PREDITORES DE CIRURGIA, DESFECHO COMPOSTO, SOBREVIDA PÓS-CVA E REDUÇÃO NO REMODELAMENTO REVERSO DO VE.** Menor PAD e maior FCR estiveram independentemente associadas à necessidade de CVA e ao desfecho composto de CVA mais mortalidade por todas as causas (Tabela 2). Após a cirurgia, maior FCR (HR ajustada: 1,30; IC 95%: 1,03 a 1,62;  $p = 0,024$ ) continuou a estar associada à sobrevida pós-CVA, o que não ocorreu com a PDA ( $p = 0,7$ ), provavelmente porque

a fisiopatologia subjacente à baixa PAD foi corrigida pela CVA. Esses achados foram corroborados pelo teste de interação da CVA dependente do tempo com a PAD ( $p = 0,07$ ) e com a FCR ( $p = 0,47$ ). Dos 400 pacientes submetidos a CVA, 238 (60%) tinham seu último ETT pós-CVA disponível em uma mediana de 2,6 (IIQ: 1,1 a 6,5) anos após a CVA e em uma mediana de 3,2 (IIQ: 1,3 a 7,0) anos após o ETT basal. Em comparação com seus valores basais, DDFVE, DSFVE e iDSFVE apresentaram uma



**TABELA 3** Valor discriminante de risco incremental da PAD e da FCR acima dos indicadores cirúrgicos derivados de diretrizes

Modelos	Estatística C	IC 95%	Alteração na estatística C*	Valor de p	IDI (IC 95%), valor de p	IDI% relativa (IC 95%)
Modelo 1. Idade, sexo e ICC (referência)	0,748	(0,700, 0,796)	—	—	—	—
Modelo 2. Modelo 1 + PAD + FCR	0,783	(0,738, 0,827)	0,039 (0,010; 0,067)	0,008 <sup>†</sup>	0,04 (0,01, 0,10) p <0,001	27 (4; 69)
Modelo 3. Modelo 1 + sintomas, FEVE e iDSFVE	0,796	(0,754, 0,838)	0,052 (0,016; 0,089)	0,005 <sup>†</sup>	0,08 (0,03, 0,15) p <0,001	49 (14; 106)
Modelo 4. Modelo 3 + PAD + FCR	0,812	(0,772, 0,853)	0,017 (0,001; 0,033)	0,03 <sup>†</sup>	0,04 (0,01, 0,10) p <0,001	17 (3; 40)

IDI = *integrated discrimination improvement* (melhoria integrada da discriminação).  
 \* Alteração na estatística C, intervalo de confiança e valor de p calculados com base em 1.000 amostras *bootstrap*.  
<sup>†</sup> valor de p indica alterações na estatística C em comparação com o modelo 1.  
<sup>†</sup> valor de p indica alterações na estatística C em comparação com o modelo 3.

redução significativa no último ETT pós-CVA disponível (todos com  $p < 0,0001$ ), enquanto a FEVE permaneceu semelhante (Tabela 4). A redução no remodelamento reverso do VE foi definida como DDFVE >56 mm, DSFVE >38 mm e iDSFVE >18 mm/m<sup>2</sup> no último ETT pós-CVA disponível; esses pontos de corte foram obtidos a partir dos valores do percentil 75 no último ETT pós-CVA disponível. Maior FCR basal foi preditor de redução no remodelamento reverso do VE em termos de iDSFVE (Tabela 4), e a PAD basal não.

## DISCUSSÃO

Nesta grande coorte contemporânea de pacientes consecutivos com RA crônica hemodinamicamente significativa, relatamos pela primeira vez, até onde sabemos, a significância prognóstica da PAD e da FCR. Os resultados principais são os seguintes: 1) PAD e FCR mensuradas rotineiramente foram preditoras robustas de mortalidade por todas as causas, independente de indicadores cirúrgicos recomendados por diretrizes, medicamentos e hipertensão; 2) houve uma relação inversa não linear entre PAD e mortalidade, enquanto a relação entre FCR e mortalidade foi diretamente proporcional e linear; 3) para PAD, a mortalidade excessiva começou a aumentar em 70 mmHg e atingiu o pico em 55 mmHg e, para FCR, começou a aumentar em 60 bpm; 4) comparados com a população geral, pacientes com RA incorreram em risco excessivo de óbito, o qual aumentou acentuadamente com maior FCR e com menor PAD (Ilustração Central); e 5) após CVA, a PAD parou de prever a mortalidade, enquanto a FCR continuou a prever a mortalidade pós-CVA e também esteve associada com a redução do remodelamento reverso pós-CVA.

**PARADIGMAS CLÍNICOS TRADICIONAIS EM RA.** Os paradigmas clínicos sob os quais tem girado o manejo da RA incluem prevenção da bradicardia (4); prevenção da redução considerável da PDA (3); e utilização de sintomas e função/tamanho do VE como indicadores cirúrgicos. Desses paradigmas, apenas os indicadores cirúrgicos foram estudados de forma prospectiva (13) e retrospectiva (9), demonstrando associações evidentes

com desfechos adversos. Embora a bradicardia teoricamente piorasse o volume regurgitante, a bradicardia induzida artificialmente em pacientes com RA resultou em observações fisiológicas inconclusivas (14), mas, ainda mais importante, até agora não existem estudos de desfecho abordando FCR em RA. Além disso, PAD baixa tem sido uma mera característica da RA grave que explica a pressão de pulso ampla; entretanto, até agora não existem dados de desfecho corroborando a preocupação teórica com a PAD baixa na RA.

## PAD E FCR NA RA: UMA MUDANÇA DE PARADIGMA CLÍNICO.

Nosso estudo demonstrou que, da mesma forma que em pacientes sem RA (5,6,15), PAD baixa esteve associada a mortalidade por todas as causas em pacientes com RA em um formato semelhante ao de uma curva em J (curva em J “interrompida”, no caso do nosso estudo) (Figura 1A a 1C), independente de indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes, hipertensão e medicamentos. Portanto, PAD baixa em RA não deve ser considerada um achado irrelevante, e sim um fator de risco independente para óbito que deve ser integrada na tomada de decisão clínica abrangente.

Pacientes com menor PAD apresentavam RA mais grave (maior AEOR e maiores dimensões do VE), necessitaram de mais cirurgia e eram mais velhos (Tabela 1). Assim, a causa da PAD baixa poderia ser multifatorial, incluindo RA grave e possivelmente rigidez aórtica coexistente (16). A curva em J “interrompida” expõe uma ausência de “reserva” de PAD nesses pacientes (Figura 1C) – um conceito especialmente relevante em virtude das diretrizes de hipertensão atuais recomendando redução intensa da PA (3,17) – com nosso estudo sugerindo que o conhecimento e possivelmente a prevenção da PAD muito baixa poderiam ser importantes em pacientes com PA tratados para hipertensão. Entretanto, é essencial reconhecer que a PAD baixa foi um marcador de óbito robusto independente de hipertensão e medicamentos neste estudo, os valores de PAD foram semelhante entre pacientes hipertensos e não hipertensos (Tabela On-line 1) e os medicamentos (exceto diuréticos) não foram nem mesmo preditores univariados de mortalidade. Sobretudo, o ponto de

**TABELA 4** Associação entre FCR\* e redução no remodelamento reverso do ventrículo esquerdo no último ETT pós-CVA disponível†

	IC 95%	Valor de p
Preditores de DSFVE >38 mm no último ETT disponível (n = 53)‡		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,36 (1,13-1,62)	0,001
DSFVE basal, mm	1,04 (1,01-1,06)	0,001
Preditores de iDSFVE >18 mm/m <sup>2</sup> no último ETT disponível (n = 70)‡		
FCR basal, por aumento de 10 bpm	1,23 (1,03-1,45)	0,017
iDSFVE, mm/m <sup>2</sup>	1,10 (1,05-1,16)	<0,0001
Abreviaturas conforme a Tabela 1.		
* FCR basal foi um preditora univariada de DSFVE >38 mm e iDSFVE >18 mm/m <sup>2</sup> , mas não foi preditora univariada de DDFVE >65 mm.		
† Comparados com o ETT basal, DDFVE (62 ± 7 vs. 53 ± 8 mm), DSFVE (42 ± 7 vs. 35 ± 8 mm) e iDSFVE (20,5 ± 3,8 vs. 17,3 ± 3,6 mm/m <sup>2</sup> ) diminuíram significativamente (todos com p <0,0001), enquanto a FEVE (58 ± 9 vs. 57 ± 10%) foi semelhante.		
‡ Os modelos foram ajustados para idade basal, sexo e sintomas.		

corte de 70 mmHg para PAD espelha os achados de outros estudos não valvares (5,15,18), e a média de PAD da nossa coorte (isto é, 64 mmHg) foi semelhante à dos estudos prévios sobre RA (19,20).

Contrariamente ao pensamento atual, nosso estudo demonstra que não é a bradicardia, mas sim o aumento da RCR que apresenta uma associação linear com risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com RA. Em nossa coorte de estudo, 45% dos pacientes apresentaram FCR ≤60 bpm (Figura 1D), corroborando a observação clínica da bradicardia relativa em pacientes com RA hemodinamicamente significativa (7). Cogitamos a hipótese de que o aumento no volume total de bombeamento na RA poderia ativar o tônus parasimpático, o que reduz a FCR em pacientes com RA bem compensada. Sugerimos ainda que, como a gravidade da RA sobrecarrega o VE, ocorre a ativação do tônus simpático (8), resultando em FCR mais elevada, aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio e maior carga para o VE, resultando em piores desfechos. Da mesma forma, cogitamos que uma PAD muito baixa poderia resultar em hipoperfusão coronária de um miocárdio já hipertrofico, levando a piores desfechos. No entanto, essas hipóteses requerem estudos fisiológicos para serem corroboradas. Entretanto, clinicamente, a simples combinação de menor PAD e maior FCR forneceu um valor discriminante de risco incremental para características basais e indicadores cirúrgicos baseados em diretrizes (Tabela 3). Consequentemente, propomos que um paciente com RA crônica significativa que apresenta PAD entre 50 e 60 e poucos mmHg e FCR entre 70 e 80 deve ser encaminhado para atendimento especializado (isto é, equipe de especialista em doença valvar cardíaca), independente de outros indicadores, para seguimento rigoroso e avaliação mais aprofundada, dado o seu risco mais elevado de óbito. Além disso, propomos que, durante o intervalo de seguimento desses pacientes, uma redução da PAD e um aumento da FCR nas consultas subsequentes devem acender o alerta para uma alte-

ração hemodinâmica relacionada ao aumento do risco de morte, levando ao encaminhando para atendimento especializado a fim de determinar se é necessária intervenção cirúrgica. Em pacientes com sintomas ambíguos (isto é, pacientes nos quais a relação entre sintomas e RA é incerta), informações adicionais de marcadores hemodinâmicos de desfecho ruim (PAD e FCR) também poderiam ser úteis. Finalmente, é importante observar que os pontos de corte da PAD (70 mmHg) e da FCR (60 bpm) representam pontos em que o risco de morte começa a aumentar e ser notável dentro de um *continuum* de risco cumulativo, de forma que os clínicos devem prestar atenção para valores notáveis (isto é, PAD <60 a 65 mmHg, FCR 70 a 80 bpm) ou reduções graduais na PAD e aumentos na FCR nas consultas subsequentes, em vez de pontos de corte rígidos.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** A natureza observacional do nosso estudo não corrobora a inferência de uma relação causal entre PAD, FCR e mortalidade. A natureza retrospectiva do nosso estudo aumenta o potencial para encaminhamento e viés de seleção em pacientes selecionados para CVA vs. tratamento médico. Entretanto, a associação independente da PAD e da FCR com mortalidade por todas as causas foi observada tanto em pacientes tratados medicamente quanto na coorte inteira (tratados medicamente mais CVA). Não relatamos a mortalidade cardíaca; no entanto, relatamos a mortalidade por todas as causas, que é o desfecho mais robusto. A análise retrospectiva de dados sobre causas de óbito derivada de certidões de óbito está sujeita a inconsistências e vieses (21). A natureza do nosso estudo impossibilitou a avaliação de diferenças na duração, dosagem, adesão e alterações nos medicamentos relatados no início do estudo; portanto, não é possível estabelecer conclusões a respeito do uso dos medicamentos em pacientes com RA. Além disso, o propósito do nosso estudo foi investigar a significância prognóstica da PAD e da FCR em pacientes com RA, e não as causas da PAD baixa. Ainda assim, mesmo após o ajuste para medicamentos, PAD baixa e FCR alta permaneceram fortemente associadas com mortalidade por todas as causas. Nossos achados não são aplicáveis a pacientes mais jovens com doença cardíaca reumática, que é uma causa rara de RA isolada. Finalmente, nosso estudo foi composto de pacientes adultos que eram predominantemente brancos.

## CONCLUSÕES

Esta grande coorte da vida real demonstrou que, em pacientes com RA crônica hemodinamicamente significativa, a PAD e FCR mensuradas rotineiramente estão associadas com mortalidade por todas as causas; menor PAD (<70 mmHg) e maior FCR (>60 bpm) são preditores robustos de mortalidade, independente de indicadores

baseados em diretrizes, medicamentos e hipertensão. Esses marcadores de baixo custo, que podem ser facilmente obtidos por clínicos gerais e especialistas, fornecem um valor adicional às diretrizes atuais, servindo de alerta para o aumento no risco de morte nesses pacientes. Esses achados representam uma mudança de paradigma clínico e devem ser integrados em uma tomada de decisão clínica abrangente.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Hector I. Michelena, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905. E-mail: michelena.hector@mayo.edu. Twitter: @michelenahector, @MayoClinicCV.

## PERSPECTIVAS

### COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

Em pacientes com RA crônica hemodinamicamente significativa, a PAD em repouso abaixo de 70 mmHg e frequência cardíaca abaixo de 60 bpm estão associadas com maior mortalidade por todas as causas, independente de hipertensão, medicamentos ou indicadores para cirurgia valvar.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** Pesquisas futuras devem investigar os mecanismos fisiológicos subjacentes a essas associações de frequência cardíaca de repouso e PAD com mortalidade em pacientes com RA crônica.

## REFERÊNCIAS

1. Michelena HI, Enriquez-Sarano M, Corrigan's pulse and Quincke's pulse. *N Engl J Med* 2018;379:e9.
2. Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:916-23.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-248.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
5. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142-52.
6. Khan NA, Rabkin SW, Zhao Y, et al. Effect of lowering diastolic pressure in patients with and without cardiovascular disease: analysis of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension* 2018;71:840-7.
7. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Mohty D, et al. Pathophysiologic determinants of third heart sounds: a prospective clinical and Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2001;111:96-102.
8. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an increase in central systolic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:754-62.
9. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, et al. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1741-52.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
11. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-71.
12. Yang LT, Michelena HI, Maleszewski JJ, Schaff HV, Pellikka PA. Contemporary etiologies, mechanisms, and surgical approaches in pure native aortic regurgitation. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1158-70.
13. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625-35.
14. Judge TP, Kennedy JW, Bennett LJ, Willis RE, Murray JA, Blackmon JR. Quantitative hemodynamic effects of heart rate in aortic regurgitation. *Circulation* 1971;44:355-67.
15. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 2018;39:3105-14.
16. Auer J, Sharman JE, Weber T. J-curves in hypertension: what do they tell us about treatment of high blood pressure? *Eur Heart J* 2018;39:3115-8.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
18. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-37.
19. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice: a long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99:1851-7.
20. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1705-14.
21. Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:618-20.

### **PALAVRAS-CHAVE** regurgitação aórtica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, mortalidade

**APÊNDICE** Para acesso a figuras e tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.