

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

KLEBER ROGÉRIO SERAFIM

A acurácia do sistema de análise de risco de Acidente Vascular Cerebral
(SRA – *Stroke Risk Analysis*) para predição de fibrilação atrial em pacientes
no pós-operatório de revascularização miocárdica

São Paulo, SP

2022

KLEBER ROGERIO SERAFIM

A acurácia do sistema de análise de risco de Acidente Vascular Cerebral (SRA – *Stroke Risk Analysis*) para predição de fibrilação atrial em pacientes no pós-operatório de revascularização miocárdica

Versão original

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antônio Ribeiro
Moreira

São Paulo, SP

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Serafim, Kleber Rogério

A acurácia do sistema de análise de risco de acidente vascular cerebral (SRA – *Stroke Risk Analysis*) para predição de fibrilação atrial em pacientes no pós-operatório de revascularização miocárdica / Kleber Rogério Serafim. – São Paulo, 2022.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira

Descritores: 1. Fibrilação Atrial. 2. Período Pós-Operatório. 3. Revascularização Miocárdica. 4. Fatores de Risco. 5. Acidente Vascular Cerebral.

USP/IDPC/Biblioteca/119/22

DEDICATÓRIA

À minha esposa Sílvia e aos meus filhos Lucas e Cecília, pelo amplo incentivo e paciência;

Aos meus pais, Sebastião e Olesia, pelos valores ensinados;

À minha irmã Kelly, que muito contribuiu com seus ensinamentos e exemplo de perseverança;

À minha sobrinha, Sofia, que trouxe mais alegria a família.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que mesmo em um período tão difícil como no pós-operatório de cirurgia cardíaca, participaram e contribuíram para essa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira pelo aprendizado e sempre incentivo a pesquisa.

Aos Meus amigos Paulo Alexandre da Costa, Ricardo Habib e Carlos Sierra pela amizade e valiosa contribuição para esse trabalho.

Aos funcionários da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas, os quais me auxiliaram em todas as etapas e tornaram viável esse projeto.

“Paciência e perseverança tem o efeito mágico de fazer as dificuldades desaparecerem e os obstáculos sumirem”

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO.....	2
1.1	Fibrilação atrial.....	2
1.2	Fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca.....	3
1.2.1.	Epidemiologia.....	4
1.2.2	Fatores de riscos.....	5
1.2.3	Mecanismos eletrofisiológicos da FAPO.....	6
1.2.4	Fisiopatologia.....	7
1.2.5	O sistema nervoso autônomo.....	8
1.2.6	Processo inflamatório e estresse oxidativo.....	8
1.2.7	Outros fatores desencadeantes associados FAPO.....	9
1.2.8	Complicações.....	10
1.3	Identificação de pacientes de risco para FAPO.....	11
1.3.1	Sistema de análise de risco de acidente vascular cerebral (SRA).....	11
1.4	Alterações eletrocardiográficas como preditores de FA.....	16
1.4.1	Índices de onda P.....	16
1.4.2	Índices da repolarização ventricular.....	18
2.	OBJETIVO.....	21
2.1	Objetivo primário.....	21
2.2	Objetivo secundário.....	21
3.	HIPÓTESE.....	23
4.	JUSTIFICATIVA.....	25
5.	METODOLOGIA.....	27

5.1	Tipo de estudo.....	27
5.2	População.....	27
5.3	Critérios de inclusão.....	27
5.4	Critérios de exclusão.....	27
5.5	Protocolo do estudo.....	28
5.6	Avaliação dos resultados do SRA.....	28
5.7	Avaliação do SRA na detecção dos FAPO.....	29
5.8	Avaliação do SRA na predição de FAPO.....	29
5.9	Avaliação da densidade e arritmias atriais que antecedem FAPO.....	30
5.10	Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.....	30
5.11	Análise eletrocardiográfica.....	31
5.11.1	Índices de ondas P.....	31
5.11.2	Índices da repolarização ventricular.....	32
5.12	Análise estatística.....	34
6.	RESULTADOS.....	36
6.1	Característica da população em estudo.....	36
6.2	Relação entre a idade e a ocorrência de FAPO.....	38
6.3	Relação entre uso de betabloqueadores e FAPO.....	39
6.4	Relação entre extrassístoles atriais e FAPO.....	40
6.5	Relação entre o sistema nervoso autônomo FAPO.....	40
6.6	Avaliação do SRA na detecção de FAPO.....	42
6.7	Avaliação do SRA na predição de FAPO.....	43
6.8	Alterações eletrocardiográficas como preditores de fibrilação atrial.....	45
7.	DISCUSSÃO.....	47
7.1	Características clínicas do grupo pesquisado.....	47
7.2	Papel do SRA na identificação e predição da FAPO.....	48
7.3	Influências do sistema nervoso autônomo e a predição de FAPO pelo SRA.....	49
7.4	Alterações eletrocardiográficas como preditores FAPO.....	50
8.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	53
9.	CONCLUSÕES.....	55

REFERÊNCIAS.....	57
------------------	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Fatores envolvidos da gênese da fibrilação atrial.....	3
Figura 2-	Início da fibrilação atrial no 2º dia de pós-operatório.....	4
Figura 3-	Fatores de risco para desenvolvimento de FAPO.....	5
Figura 4-	Fisiopatologia da FAPO.....	7
Figura 5-	Custo associado a FAPO (em dólares) ao longo do tempo.....	11
Figura 6-	Gráficos de Poincaré baseados em traçados eletrocardiográficos.....	12
Figura 7-	Plot de Poincaré.....	13
Figura 8-	Componentes do algoritmo para análise eletrocardiográfica utilizada pelo SRA.....	14
Figura 9-	Exemplo de paciente com FAPO às 16h do segundo dia de pós-operatório.....	29
Figura 10-	Exemplo de paciente com FAPO às 21h do primeiro dia de pós-operatório.....	30
Figura 11-	Exemplo de paciente do grupo II cujos traçados foram obtidos do segundo dia de pós-operatório.....	30
Figura 12-	Cálculo da força da onda P terminal na derivação D1.....	32
Figura 13-	Intervalos do eletrocardiograma.....	33
Figura 14-	Medida do intervalo T _{pico} - T _{fim}	33
Figura 15-	Incidência de FAPO nos dias de pós-operatórios nos pacientes que foram submetidos a CRM.....	37
Figura 16-	Horário de início de FAPO na população estudada.....	38
Figura 17-	Blox plot com comparação de idade dos pacientes.....	39
Figura 18-	Curva ROC da relação idade dos pacientes que apresentaram FAPO.....	39
Figura 19-	Incidência de ectopias atriais nos grupos I e II.....	40
Figura 20-	Gráfico do componente de baixa frequência.....	41

Figura 21-	Gráfico do componente de alta frequência.....	41
Figura 22-	Gráfico da relação LH/HF.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Característica da população em estudo.....	37
Tabela 2-	Tabela 2- Detecção de risco de FAPO nos grupos I e II...	43
Tabela 3-	Análise de SRA (+) nas três primeiras horas de gravação e das três horas que antecederam a FAPO.....	43
Tabela 4-	Total de paciente com dois ou mais resultados positivos do SRA nas três horas iniciais da gravação.....	44
Tabela 5-	Total de paciente com dois ou mais resultados positivos do SRA nas três horas que antecederam a FAPO.....	45
Tabela 6-	Resultado de variáveis eletrocardiográficas	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AO	Aorta
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
C1	Ciclo 1
C2	Ciclo 2
CEC	Circulação Extracorpórea
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
ECG	Eletrocardiograma
Esp	Especificidade
FA	Fibrilação Atrial
FAPO	Fibrilação Atrial no Pós-operatório
FC	Frequência Cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IMC	Indicie de Massa Corpórea
Min	Minuto
RV-	Razão de verossimilhança para o teste negativo
RV+	Razão de verossimilhança para o teste positivo
Sens	Sensibilidade
SRA	<i>Stroke Risk Analysis</i>
SRIS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
VE	Ventrículo Esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positi

RESUMO

Serafim, KR. *A acurácia do sistema de análise de risco de Acidente Vascular Cerebral (SRA – Stroke Risk Analysis) para predição de fibrilação atrial em pacientes no pós-operatório de revascularização miocárdica*. [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2022.

Introdução: A fibrilação atrial de pós-operatório de revascularização miocárdica (FAPO) é uma complicação clínica que acomete cerca de 30% dos pacientes e, seus mecanismos de origem, ainda são poucos compreendidos. Esse fato dificulta a identificação do paciente de maior risco para essa arritmia. Essa missão parece evidente em decorrência das complicações que acarreta, incluindo maior tempo de hospitalização, risco de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, além de morte. Há relatos de aspectos clínicos pré-operatórios e inerentes à própria condição do paciente, como sexo e idade, e interrupção do uso de betabloqueadores como fatores de risco. Além disso informações adicionais obtidas pelo eletrocardiograma, ecocardiograma e dados de hemograma por exemplo, apresentam resultados preditivos apenas modestos. A análise do ritmo cardíaco e a variabilidade da frequência cardíaca obtidos pelo Sistema de Análise de Risco de Acidente Vascular Cerebral (SRA – Stroke Risk Analysis) é uma técnica utilizada para predição de fibrilação atrial (FA) ambulatorial, utilizando gravações de apenas uma hora apresentando boa acurácia. Esse sistema, contudo, ainda não foi empregado para prever o surgimento da FAPO. O racional para sua utilização se baseia na suspeita de que o surgimento da FAPO esteja fortemente relacionado ao desequilíbrio simpático-vagal e pelo aumento de ectopias atriais, ou seja, alterações do ritmo cardíaco, principais variáveis analisadas pelo algoritmo do SRA. **Objetivo:** Avaliar a acurácia do SRA para identificar pacientes com risco de apresentar FAPO após revascularização miocárdica. **Método:** 114 pacientes coronariopatas consecutivos foram submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio entre os anos de 2015 e 2018. Entre o primeiro e quinto dia de pós-operatório realizaram monitorização

eletrocardiográfica contínua pelo sistema Holter para análise do ritmo cardíaco. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo I formado por aqueles com FAPO e Grupo II, pacientes sem FAPO. Os traçados obtidos pelo Holter foram reanalisados pelo programa CardioManager® / Cardios, convertidos e divididos em trechos de uma hora por meio do programa Conversor SRA® / Cardios e Geratherm e submetidos ao algoritmo de análise do SRA -Apoplex medical / Geratherm®. O SRA identifica três possibilidades para classificação do risco do paciente: a) Risco 0: paciente em ritmo sinusal; b) Risco 1: paciente com risco aumentado para FA paroxística; c) Risco 2: paciente com fibrilação atrial já instalada. Para o grupo I foram considerados SRA positivos quando os Riscos 1 e 2 eram identificados. Para o grupo II, foram considerados SRA negativos aqueles identificados como Risco 0. **Resultados:** a FAPO ocorreu em 33/114 pacientes (28%). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do SRA para identificar pacientes com FAPO foram respectivamente de 69%, 84%, 69% e 82%; a razão de verossimilhança positiva e negativa, além da acurácia do SRA foram, respectivamente, 4,3, 0,36 e 79%. Uma subanálise dos resultados do dia em que ocorreu a fibrilação atrial, foi feita dos registros obtidos nas três primeiras horas de gravação e até três horas antes do surgimento da FAPO. No primeiro período o SRA foi capaz de prever FAPO em 57% dos casos enquanto, no segundo período, o sistema identificou a arritmia em 83% dos casos. **Conclusões:** a) o SRA apresenta boa acurácia para prever FAPO; b) sua acurácia é moderada nas três primeiras horas de registro; c) a acurácia aumenta de maneira significativa próximo do início da FAPO; d) esses achados indicam que alterações eletrofisiológicas que antecedem a FAPO são agudas, ocorrendo poucas horas antes do evento e são identificadas pelo algoritmo do SRA

Palavras-chave: Fibrilação atrial no pós-operatório; revascularização miocárdica, sistema de análise de risco de fibrilação atrial.

Serafim, KR. The accuracy of the Stroke Risk Analysis (SRA) system for predicting atrial fibrillation in patients in the postoperative period of myocardial revascularization. [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2022.

ABSTRACT

Introduction: Postoperative myocardial revascularization atrial fibrillation (POAF) is a clinical complication that affects about 30% of patients and its mechanisms of origin are still poorly understood. This fact makes it difficult to identify the patient at greatest risk for this arrhythmia. This mission seems evident due to the complications it entails, including longer hospital stays, risk of stroke, heart failure, and death. There are reports of preoperative clinical aspects inherent to the patient's condition, such as gender and age, and discontinuation of beta-blockers as risk factors. In addition, additional information obtained by electrocardiogram, echocardiogram, and blood count data, for example, present only modest predictive results. The analysis of heart rate and heart rate variability obtained by the Stroke Risk Analysis System (SRA) is a technique used to predict ambulatory atrial fibrillation (AF), using recordings of only one hour showing good accuracy. This system, however, has not yet been used to predict the emergence of POAF. The rationale for its use is based on the suspicion that the emergence of POAF is strongly related to sympatho-vagal imbalance and the increase in atrial ectopia, that is, changes in heart rhythm, the main variables analyzed by the SRA algorithm.

Objective: To assess the accuracy of the SRA to identify patients at risk of having POAF after coronary artery bypass graft surgery (CABG) **Method:** 114 consecutive patients with coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting between the years 2015 and 2018. Between the first and fifth postoperative days, they underwent continuous electrocardiographic monitoring using the Holter system for cardiac rhythm analysis. Patients were divided into two groups: Group I was formed of those with POAF and Group II included patients without POAF. The tracings obtained by Holter were reanalyzed using the CardioManager®/Cardios program, converted and divided into one-hour sections using the SRA®/Cardios and Geratherm Converter program and submitted to the SRA-Apoplex medical/Geratherm® analysis algorithm. The SRA identifies three possibilities for classifying patient risk: a) Risk 0: patient in sinus rhythm; b) Risk 1: patient at increased risk for paroxysmal AF; c) Risk 2: patient with AF already present. For Group I, SRA were considered positive

when Risks 1 and 2 were identified. For Group II, those identified as Risk 0 were considered negative SRA. **Results:** POAF occurred in 33/114 patients (28%). The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of the SRA to identify patients with POAF were 69%, 84%, 69%, and 82%, respectively; the positive and negative likelihood ratios, in addition to the accuracy of the SRA were, respectively, 4.3%, 0.36%, and 79%. A subanalysis of the results of the day on which AF occurred was performed on the records obtained in the first three hours of recording and up to three hours before the appearance of POAF. In the first period, the SRA was able to predict POAF in 57% of cases, while in the second period, the system identified the arrhythmia in 83% of cases. **Conclusions:** a) The SRA presents good accuracy to predict POAF; b) its accuracy is moderate in the first three hours of recording; c) the accuracy increases significantly near the beginning of POAF; d) these findings indicate that electrophysiological changes that precede POAF are acute, occurring a few hours before the event and are identified by the SRA algorithm.

Keywords: Postoperative atrial fibrillation; myocardial revascularization, atrial fibrillation risk analysis system

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fibrilação atrial

A Fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na população adulta e ocorre mediante completa desorganização da atividade elétrica dos átrios e perda da capacidade de contração dessas câmaras. A ausência de despolarização atrial organizada pode ser identificada pelo eletrocardiograma (ECG) por meio da substituição das ondas P, por ondas de alta frequência que variam, na linha base, em sua forma e amplitude e com intervalos RR irregulares. Há mais de cem anos essa demonstração é realizada pelo ECG e os estudos indicam que a arritmia sustentada se encontra, frequentemente, com prevalência entre 2 e 4%, na população adulta. Porém, essa faixa pode estar subestimada devido a parcela considerável de pacientes assintomáticos; sendo assim, poderia ser de 10 a 25%.^(1,2)

Nas últimas décadas, o envelhecimento da população, a melhoria nos métodos de diagnóstico e tratamento, são fatores que contribuíram para o aumento da incidência e prevalência da FA tornando-a problema de saúde pública, uma vez que associa-se a complicações potencialmente graves como fenômenos tromboembólicos, alterações cognitivas, insuficiência cardíaca entre outras.^(1,3)

Apesar dos mais variados estudos científicos, os mecanismos da FA ainda não foram integralmente esclarecidos. Todavia, a literatura especializada identifica alguns fatores como fundamentais para sua gênese, tais como, a presença do substrato arritmogênico, como por exemplo o aumento da massa atrial e fibrose tecidual; a presença de gatilhos, como ectopias atriais e taquicardia atriais e, fatores que instabilizam o substrato (alterações autonômicas).^(4,5) A Figura1 destaca os fatores eletrofisiológicos, hemodinâmicos, desencadeantes, moduladores e estruturais envolvidos na gênese da fibrilação atrial.⁽⁵⁾

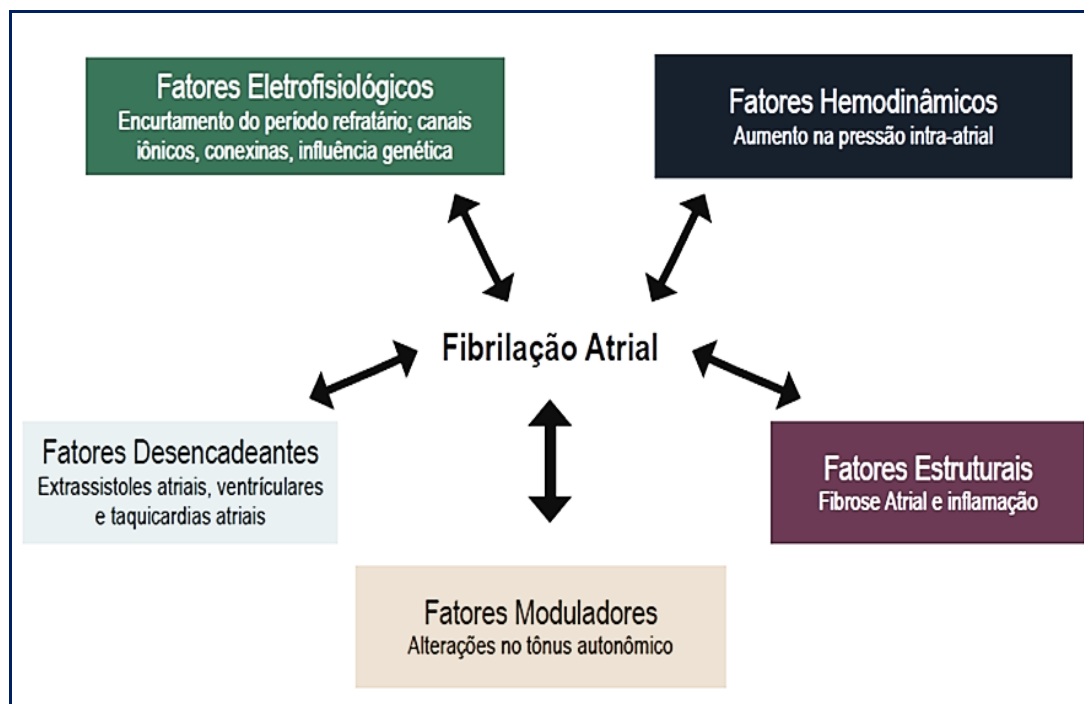


Figura 1 - Fatores envolvidos da gênese da fibrilação atrial.⁽⁵⁾

1.2 Fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca

A fibrilação atrial no pós-operatório (FAPO) de cirurgia cardíaca é uma complicação que ocorre entre 25 a 40% dos pacientes após revascularização miocárdica (CRM)⁽⁶⁾ e, em mais de 60% dos pacientes submetidos a procedimentos combinados.⁽⁷⁾ A FAPO, geralmente, ocorre entre os primeiros cinco dias e tem um pico de incidência entre segundo e terceiro dia. A figura 2 ilustra um traçado de Holter mostrando o início de uma FAPO.



Figura 2 - Início da fibrilação atrial no 2º dia de pós-operatório. Registro de Holter com três canais simultâneos equivalentes a V1, MC5 e aVF.

1.2.1. Epidemiologia

Dados da literatura apontam que as arritmias atriais ocorrem entre 20 e 50% após as cirurgias cardíacas variando as definições e os métodos de detecção, particularmente entre pacientes submetidos à revascularização miocárdica, correções valvares e procedimentos cirúrgicos combinados.^(7,8) Nos últimos anos, a ocorrência de FAPO aumentou significativamente devido à idade mais avançada da população operada e aos fatores de risco presentes. Do ponto de vista clínico a FAPO muitas vezes apresenta-se de forma paroxística (episódios repetitivos) ou como episódios mais duradouros e que não reverterem espontaneamente até a alta hospitalar.^(9,10) Quando ultrapassa o dia da alta do paciente, observa-se que o ritmo sinusal se restabelece espontaneamente em 90% dos casos em até 8 semanas.^(11,12)

1.2.2 Fatores de riscos

Existem diversos fatores de risco conhecidos para FAPO, podendo ser divididos em pré-operatórios, intraoperatórios e pós-operatórios, conforme mostra a Figura 3, adaptado de Chelazzi et al.⁽¹³⁾

PRÉ-OPERATÓRIO	INTRAOPERATÓRIO	PÓS-OPERATÓRIO
História prévia de fibrilação atrial	Tipo de cardioplegia	Pericardite causada pela cardiectomia
idade	tempo de circulação extracorpórea	aumento do tônus simpático
presença de valvopatia	hipoxia	Hipóxia
insuficiência coronariana		distúrbio hidroeletrólítico
insuficiência cardíaca		
anemia		
alterações metabólicas		

Figura 3 - Fatores de risco para desenvolvimento de FAPO.

A idade é considerada o principal fator independente para o desenvolvimento de FAPO, causando aumento de 75% na chance de ocorrência dessa arritmia para cada década acima dos 40 anos de idade.^(14,15) Assim, todo paciente a partir dos 70 anos de idade deve ser considerado como de alto risco para essa complicação.⁽⁶⁾

As alterações atriais (dilatação, hipertrofia, fibrose e amiloidose senil), remodelamento elétrico, isquemia no pós-operatório e alterações genéticas como a modificação de expressão gênica de canais de membrana também têm seu papel na origem dessa complicação.^(16,17)

A insuficiência renal crônica e enxertos venosos, isoladamente, têm-se mostrado fatores de riscos independentes para FAPO causando aumento de risco de três a dez vezes, respectivamente.⁽¹⁸⁾

1.2.3 Mecanismos eletrofisiológicos da FAPO

Os mecanismos eletrofisiológicos mais citados na literatura envolvidos na gênese da FAPO são: a reentrada do impulso elétrico e a atividade deflagrada.

A reentrada é considerada o principal fator para o início dessa arritmia e resulta de uma distribuição heterogênea da refratariedade atrial.⁽¹⁹⁾ Além disso, a condução lenta do impulso secundária à atividade inflamatória, a presença de ectopias atriais são outros fatores determinantes desse mecanismo arritmogênico.^(13,19) Por sua vez, a atividade deflagrada decorre do prolongamento excessivo da repolarização atrial favorecendo a ocorrência de pós-despolarizações precoces. As correntes de cálcio, corrente tardia de sódio e o aumento da concentração de cálcio intracelular são mecanismos envolvidos na gênese de pós-potenciais precoces, responsáveis pelas ectopias atriais.^(4,20)

Xiong e et al.,⁽²¹⁾ realizaram um estudo que visava a detecção de FAPO investigando as alterações eletrofisiológicas que antecediam o seu início e sua relação com os fatores de risco detectados no pré-operatório. Os pacientes foram monitorizados continuamente nos primeiros quatro dias após a CRM por meio de três eletrodos suturados nos átrios. Foram selecionados os pacientes com FAPO com duração superior a 10 minutos e analisadas as duas horas anteriores ao seu início. Apenas quatro variáveis mostraram mudanças significativas nessa fase: aumento da frequência de ectopias atriais, aumento da incidência de arritmias transitórias curtas, aceleração da frequência cardíaca e aumento do conteúdo de baixa frequência quando da análise da variabilidade da frequência cardíaca. Os achados clínicos pré-operatórios não foram preditivos para FAPO. O estudo concluiu que o escore de risco pré-operatório parece pouco útil para detecção do início da FAPO.

1.2.4 Fisiopatologia

A fisiopatologia da FAPO não é totalmente conhecida, no entanto existem evidências de que seja multifatorial, bem como demonstra a Figura 4.

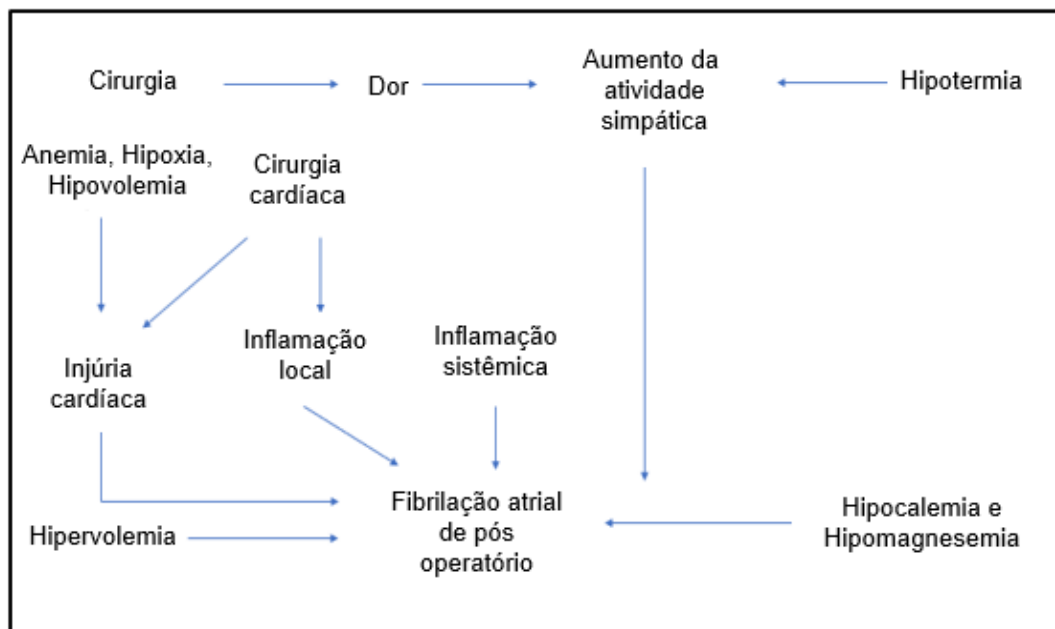


Figura 4 - Fisiopatologia da FAPO (adaptado de Chelazzi et al, 2011)⁽¹³⁾

A resposta inflamatória, a dor, hipovolemia, hipóxia, anemia, entre outros fatores estão envolvidos no aumento do tônus simpático no pós-operatório. Além disso, a manipulação cirúrgica e pericardiotomia são responsáveis pela atividade inflamatória intensa que ao lesar as fibras simpáticas, também alteram a modulação autonômica das células atriais do miocárdio, aumentando a sensibilidade às catecolaminas.^(13,16) Os níveis elevados de catecolaminas e o desequilíbrio vago-simpático são determinantes para o desenvolvimento da FAPO ao provocarem o encurtamento do período refratário atrial, facilitando o surgimento de deflagradores, como ectopias atriais, dentro de um substrato já presente, representado, por exemplo, pela presença de fibrose atrial.^(7,11) Além das catecolaminas, estudos clínicos demonstram já no pré-operatório o aumento da aldosterona plasmática em pacientes que apresentaram FAPO, um achado

de hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona causado pelo simpático.^(17,18)

1.2.5 O sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha importante função na manutenção da homeostase nas mais diversas condições clínicas. O sistema de controle rápido para compensação de distúrbios hemodinâmicos do sistema cardiovascular é realizado pelo SNA, particularmente pela ação da divisão simpática com os nervos aferentes e eferentes, sobre o nodo sinusal e atrioventricular e as fibras musculares atriais e ventriculares. A influência do SNA sobre o coração é dependente de informações provenientes também dos barorreceptores, quimioceptores aórticos e carotídeos, receptores atriais e ventriculares, influências do sistema respiratório, vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador.

Do ponto de clínico, as influências do SNA sobre o coração podem ser avaliadas por meio de testes que utilizam o eletrocardiograma como ferramenta fundamental, tais como a análise da variabilidade da frequência cardíaca e a turbulência da frequência cardíaca e mais recentemente o sistema SRA (*Stroke Risk Analysis*) discutido mais adiante.⁽²²⁾

1.2.6 Processo inflamatório e estresse oxidativo

O processo inflamatório atrial secundário à pericardiotomia e da manipulação cirúrgica, pode ser umas das causas da distribuição heterogênea da refratariedade atrial, responsável pelo mecanismo de reentrada.⁽⁷⁾ A interleucina 6 e o fator de necrose tumoral liberados naquelas condições, agredem o miócito atrial causando fibrose.⁽²³⁾ Estudo recente avaliou o plasma de pacientes submetidos a CRM cujas análises sugerem que, mesmo no pré-operatório, a perda do equilíbrio de determinadas proteínas inflamatórias e metabólitos oxidativos, como a glutadiona peroxidase 3 e apoliproteína C3,

proteína de transferência de fosfolípidos são biomarcadores envolvidos na patogênese da FAPO.⁽²⁴⁾

Desde 1953, quando utilizada pela primeira vez com sucesso, a circulação extracorpórea (CEC) é considerada outra importante causa de processo inflamatório. O contato do sangue com superfícies não endotelizadas do circuito é responsável por ativar no organismo vários sistemas de proteínas plasmáticas e celulares desencadeando uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS).⁽²⁵⁾ Anselmi et al.,⁽²³⁾, por meio de uma metanálise de dados controlados e randomizados mostraram que a supressão ou diminuição do processo inflamatório, como nas cirurgias sem CEC, está relacionada a uma redução da FAPO nesse grupo.

1.2.7 Outros fatores desencadeantes associados FAPO

Outras situações clínicas no pré-operatório e/ou no pós-operatório estão fortemente associadas ao desequilíbrio da atividade simpática e parassimpática, facilitando o surgimento de ectopias atriais, as quais são consideradas gatilhos da FAPO, sendo:

- **Volemia**

A hipovolemia reduz o retorno venoso para átrio direito e por consequência diminui o volume sistólico e o débito cardíaco. Com isso, há uma queda da oferta de oxigênio aos tecidos, o que estimula a liberação de catecolaminas endógenas. Por sua vez, a hipervolemia está relacionada com a distensão mecânica do átrio, o que altera suas propriedades elétricas e, conseqüentemente, sua excitabilidade, facilitando o surgimento de ectopias atriais.^(13,19)

- **Hipóxia**

A redução da oferta de oxigênio para os tecidos causa aumento compensatório da atividade simpática que deflagra a FAPO. Além disso, a hipoxemia aguda pode causar vasoconstrição, sobrecarga ventricular

esquerda, distensão atrial e a lesões isquêmicas, as quais alteram as propriedades elétricas das células cardíacas e facilitam o desenvolvimento da FAPO.^(7,14)

- **Anemia**

A anemia perioperatória ou do pós-operatório surge em decorrência de sangramento agudo tornando-se fator de risco para FAPO por causar intensa ativação adrenérgica compensatória. A FAPO pode ser o primeiro sinal de sangramento agudo no pós-operatório.^(7,14)

- **Hipotermia**

Existe relação direta entre a profundidade da hipotermia e FAPO.^(13,26) A hipotermia leve (34 graus) é um fator protetor ao suprimir a atividade simpática no reaquecimento do coração ao final da cirurgia, momento no qual são observadas alterações nos níveis de noradrenalina e neuropeptídeo Y e, conseqüentemente, maior risco FAPO.⁽²⁷⁾

1.2.8 Complicações

A FAPO está associada a piora do estado hemodinâmico e ao aumento da morbidade e mortalidade peri e intraoperatórias, como fenômenos tromboembólicos (AVC) e insuficiência cardíaca congestiva.⁽¹¹⁾

O AVC é mais provável em pacientes com maior pontuação no escore CHA₂DS₂VASc. Além dos riscos citados, há também aumento do tempo de internação e, conseqüentemente, elevação dos custos.^(28,29)

Logo, pacientes que apresentam FAPO têm maior risco de mortalidade por todas as causas.⁽²⁸⁾

O estudo de Almassi et al.,⁽³⁰⁾ mostra os impactos clínicos e os custos que a FAPO pode acarretar ao período de cinco anos após evento. Sua amostra de pacientes que apresentaram FAPO tinha idade mais avançada e outras comorbidades e, apresentaram maior taxa de mortalidade por todas as causas (16,3% versus 11,9%, p 0,008) e maior mortalidade cardíaca (7,4%

versus 4,8%, p 0,02). Em relação aos custos, eles foram maiores nos pacientes que apresentaram FAPO, principalmente no primeiro ano de seguimento, conforme demonstra a Figura 5.

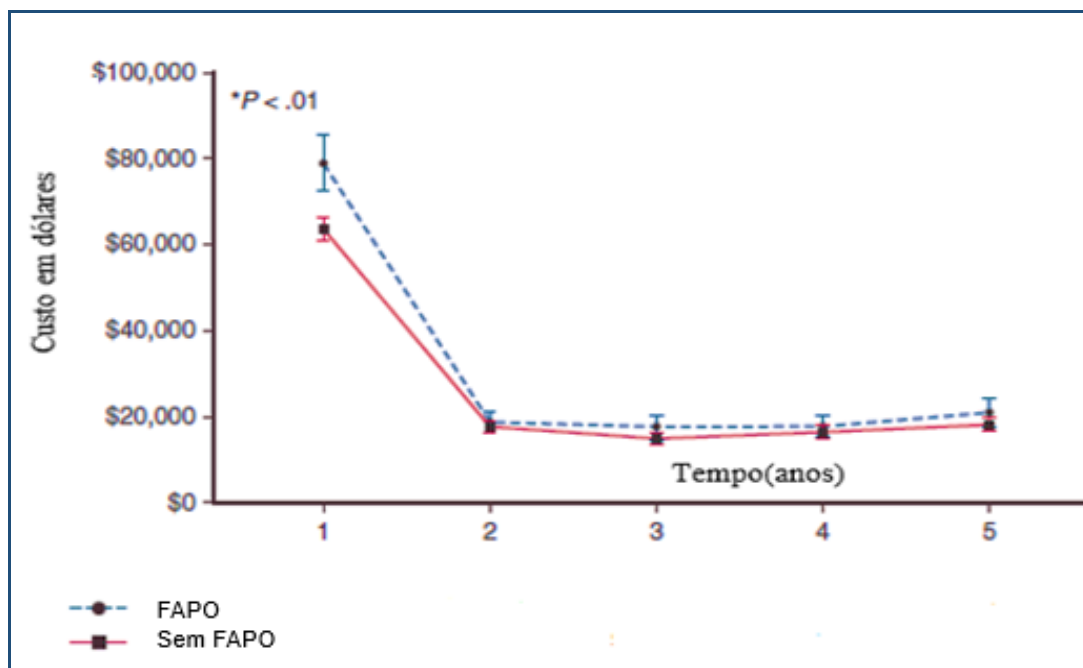


Figura 5 - Custos associados a FAPO (em dólares) ao longo do tempo. Segundo Almassi et al. ⁽³⁰⁾

1.3 Identificação de pacientes de risco para FAPO

1.3.1 Sistema de análise de risco de acidente vascular cerebral (SRA)

A utilização de sistemas de gravação por apenas uma hora tem-se mostrado boa acurácia para a predição de FA em pacientes ambulatoriais; entretanto, essa arritmia deve apresentar mecanismo distinto da FAPO cujos fatores de risco e mecanismos de origem podem não ser os mesmos.

Em pacientes ambulatoriais, os fatores que geram e mantêm a fibrilação atrial estão presentes por mais tempo; além disso, o grau de remodelamento elétrico e histológico atriais pode ter diferentes magnitudes; a presença de ectopias atriais pode ser maior; a inflamação e o desequilíbrio autonômicos podem não ser tão preponderantes. Assim sendo, o SRA é um

sistema de registro eletrocardiográfico de apenas uma hora que vem sendo utilizado com sucesso na prática clínica para identificação de pacientes de risco para FA.

O algoritmo do SRA está na sua relação direta com as variações do sistema nervoso autônomo (SNA) ao utilizar parâmetros lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo para a diferenciação entre ritmo sinusal, FA paroxística e FA persistente.

O principal componente desse sistema é a plotagem de Poincaré cuja análise pode ser feita de forma qualitativa (visual) e quantitativa. A forma qualitativa descrita por Tulppo e et al.,⁽³¹⁾ ilustrada na Figura 6, é realizada por meio da análise da plotagem classificada de acordo com a imagem formada pela dispersão dos pontos.⁽²²⁾

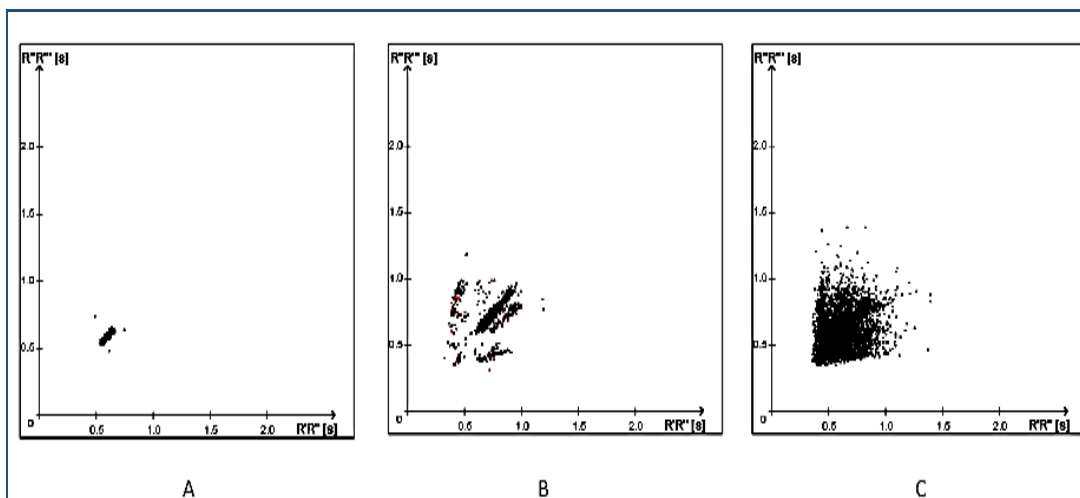


Figura 6 - Gráficos de Poincaré baseados em traçados do Holter. Na abcissa estão dispostos os intervalos RR atuais e na ordenada os intervalos RR anteriores. A relação entre esses diferentes intervalos tipifica as morfologias dos pontos no gráfico

Tais exemplos de gráficos de Poincaré foram baseados em traçados eletrocardiográficos de 1h. Em A, gráfico de um indivíduo em ritmo sinusal. Em B, os pontos disseminados indicam uma dinâmica aumentada dos intervalos RR, demonstrando risco de fibrilação atrial paroxística. Em C, intervalos muito dispersos num indivíduo com fibrilação atrial.

Na forma quantitativa ilustrada na Figura 7 (adaptado de Vanderlei et al.⁽³²⁾), existe uma adequação da elipse formada, quando se obtém três índices: SD1, SD2 e a razão SD1/SD2. Cada ponto do gráfico o corresponde

à correlação do intervalo RR com seu anterior. O índice SD1 mostra a dispersão perpendicular à linha de identidade (registro instantâneo) e SD2 mostra a dispersão ao longo da linha de identidade (registro de longa duração).

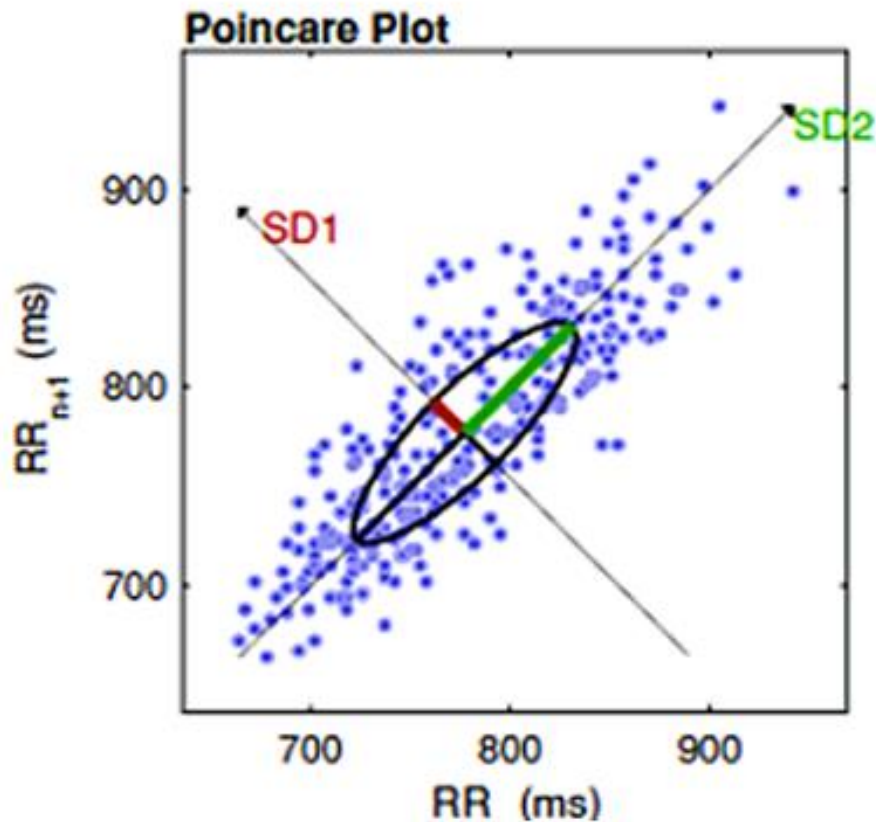


Figura 7 - Plotagem de Poincaré avaliada quantitativamente de acordo com a distribuição dos intervalos RR. Segundo Vanderlei et al.,⁽³²⁾ (ver discussão no texto).

O SD1 é representado por uma linha perpendicular à linha de identidade e corresponde à análise instantânea de registro da variabilidade dos intervalos RR (batimento a batimento). Corresponde ao efeito da atividade vagal sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O índice SD2 representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade. Corresponde ao efeito da atividade simpática sobre a variabilidade da frequência cardíaca. A razão dos índices representa variações de curta e longa duração dos intervalos RR.

O SRA utiliza um algoritmo de análise eletrocardiográfica com traçados de 1h de duração para avaliar o risco de desenvolvimento de fibrilação atrial. Para se obter a plotagem de Poincaré, são avaliadas as flutuações e

dinâmicas dos intervalos RR. Ao invés de se plotar um intervalo RR contra o seu prévio, são plotadas as diferenças entre dois intervalos RR consecutivos e normalizados pela fórmula⁽³³⁾:

$$\{R_i - (R_i + 1) / R_i + (R_i + 1)\}$$

O outro componente faz parte da matriz de decisão do SRA, ainda baseado na VFC, porém utilizando métodos estatísticos (média e desvio padrão) para as variações temporais em milissegundos ou por percentuais de variações de ciclos consecutivos (figura 8).^(22,30-32) Por meio de parâmetros matemáticos é possível estabelecer o risco de FA e maximizar a acurácia discriminatória entre 3 grupos, como mostra a figura 8 (Adaptado de Duning et al., 2011⁽³³⁾)



Figura 8 – Componentes do algoritmo para análise eletrocardiográfica utilizada pelo SRA.

O grupo (a) corresponde Risco 0 (zero) indicando ritmo sinusal; grupo (b) Risco 1 indicando dinâmica aumentada dos intervalos RR, ou seja, maior risco para FA paroxística; e, grupo (c) Risco 2 indica a presença de FA.

Rizos et al.,⁽³⁴⁾ validaram o SRA ao avaliar pacientes que sabidamente eram portadores de FA paroxística, pacientes em ritmo sinusal e pacientes

com FA permanente. Em todos os participantes foi realizada monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas e comparou-se o resultado com o SRA. Esse último sistema foi capaz de identificar 90 % dos pacientes com FA paroxística e 100 % dos pacientes com FA permanente. Entre os indivíduos em ritmo sinusal, 19% foram classificados como em risco de desenvolver FA paroxística. Com esses dados, foram obtidos sensibilidade de 89,7%, especificidade de 81% e valores preditivos positivo de 89,7 % e negativo de 85,5%.

Dunnig e et al.,⁽³³⁾ compararam o SRA com a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas – sistema Holter e com a monitorização eletrocardiográfica contínua em indivíduos internados em unidade de AVC. Nesse estudo, foi demonstrado que o SRA melhora a detecção de FA paroxística quando comparado aos outros dois métodos testados, identificando a possível etiologia acometimento cerebral.

O estudo de Gomis et al.,⁽³⁵⁾ comparou a eficácia do SRA em pacientes com alto risco de FA em unidade de AVC com monitorização eletrocardiográfica contínua. Foram avaliados 462 pacientes com história de AVC ou ataque isquêmico transitório e sem história prévia de FA. Os resultados mostram uma sensibilidade 71%, especificidade de 86%, valor preditivo positivo de 38% e preditivo negativo de 96%.

Em outro estudo, Schaefer e et al.,⁽³⁶⁾ definiram a eficácia do SRA para identificar FA em pacientes ambulatoriais que foram divididos em três grupos: (G1) FA paroxística; (G2) pacientes com história de FA crônica (persistente ou permanente) e (G3) pacientes sem FA. Todos foram submetidos a monitorização contínua de 24 horas e gravação dividida em trechos de 1 hora os quais passaram pelo algoritmo do SRA. Como resultado, o SRA da primeira hora de gravação válida apresentou sensibilidade de 59% e especificidade de 99% em identificar paciente com classificação clínica de FA paroxística ou FA crônica. Quando o SRA foi comparado com a classificação clínica dos pacientes com FA paroxística, a sensibilidade foi de 40% e a especificidade de 99%. Quando se comparou o SRA com o Holter usando todos os trechos da gravação com episódios confirmados de FA, os resultados de sensibilidade e especificidade foram 99% para ambos.

1.4 Alterações eletrocardiográficas como preditores de FA.

O eletrocardiograma é um exame simples, barato, não invasivo e amplamente usado na prática clínica para identificação das arritmias, assim como análise de distúrbios de condução, avaliações de corrente de lesão, efeitos de drogas, mudanças estruturais das paredes do miocárdio entre outras.^(37,38)

Nos últimos anos, diversos estudos avaliaram a utilidade de variáveis eletrocardiográficas como preditoras de FA, incluindo índices de onda P e índices de repolarização ventricular, demonstrando que alterações nesses índices se correlacionam com maior risco de desenvolver FA.^(37,39-41)

1.4.1 Índices de onda P

Duração da onda P e seu coeficiente de variação

A duração da onda P foi o primeiro índice eletrocardiográfico relacionado ao risco de FA.⁽⁴²⁾ Ela quantifica o tempo da despolarização atrial e o seu prolongamento representa um atraso da condução elétrica inter e intra-atriais. Doenças atriais como inflamação e fibrose podem alterar esse e outros índices de onda P.⁽⁴³⁾

O aumento da duração da onda P mostrou forte associação com mortalidade por todas as causas, de acordo com o estudo NHANES III.⁽⁴³⁾ Wu et al.,⁽⁴⁴⁾ avaliaram a duração da onda P do eletrocardiograma de repouso de 299 pacientes antes da CRM. Na análise univariada, com ponto de corte de 105 ms de duração da onda P, os resultados mostraram sensibilidade de 65% e, especificidade de 74%, como preditor de FAPO. Já o aumento do coeficiente de variação mostrou correlação positiva com recorrência de FA, após ablação com cateter.⁽⁴⁵⁾

Intervalo PR

O intervalo PR representa o tempo de condução do impulso elétrico pelo nó atrioventricular.⁽⁴⁶⁾ Estudos divergem quanto ao papel do intervalo PR e sua associação com FA. O estudo de Benjamin e et al.,⁽⁴⁷⁾ mostrou correlação positiva entre intervalo PR maior 200 ms e aumento da mortalidade e do risco de FA. Porém, esses resultados não se reproduziram em outros estudos, como CHD study e o NHANES III.^(43,48)

Intervalo P/Pri

Em 1958, Macruz et al.,⁽⁴⁹⁾ descreveram a possível associação do aumento da relação da duração da onda P com o segmento PR e a sobrecarga atrial esquerda. Essa relação (P/segmento PR) ficou conhecida como sinal de Macruz. Porém, não foram avaliados desfechos como mortalidade e maior incidência de FA na população.

O estudo de Soliman et al.,⁽⁵⁰⁾ avaliou a despolarização atrial por meio da contribuição da onda P no intervalo PR, verificando a porcentagem da duração do intervalo PR ocupada pela onda P. Esses autores concluíram que valores aumentados da relação P/Pri estavam associados aos piores desfechos, como aumento da mortalidade por todas as causas, as causas contudo, não foram estabelecidas.

Em um estudo piloto, Moreira et al.,⁽⁵¹⁾ analisaram a relação P/Pri no Holter de 24h de pacientes com FA paroxística. Uma relação maior 0,69 mostrou sensibilidade de 55% e especificidade de 82% para identificar esses pacientes, com área sob a curva de 0,680. Quando essa variável era associada a variáveis clínicas, como hipertensão arterial e diabetes, a área sob a curva para identificar FA aumentava para 0,82.

Dispersão da Onda P

Dilaveris et al.,⁽⁵²⁾ mostraram que esse marcador está significativamente aumentado nos pacientes com FA paroxística, considerando um valor de corte de 40 ms. Esse estudo mostrou sensibilidade de 83% e especificidade 89% para identificar pacientes com história de FA.

Força de P terminal em V1

A contribuição da porção final da onda P dentro do intervalo PR tem sido alvo de estudos e está associada a piores desfechos clínicos.^(50,51) A duração da porção terminal da onda P em V1, quando aumentada, associa-se a prolongamentos da condução interatrial.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ Tereshchenko et al.,⁽⁵³⁾ mostraram ser esse um marcador eletrocardiográfico independente e associado a desfechos, como a FA, AVC, hipertrofia ventricular esquerda, hospitalização por insuficiência cardíaca e morte.

1.4.2 Índices da repolarização ventricular

Intervalo QT e QTc

O intervalo QT representa a duração da sístole eletromecânica ventricular e alguns estudos mostram sua associação com maior risco de FA, AVC e morte súbita quando prolongado. A hipertrofia ventricular esquerda por exemplo, ou anomalias de correntes iônicas, particularmente correntes de sódio tardias, podem ser as causas dessa associação.⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾

Índices de onda T: Tpico- Tfim,

A onda T representa a repolarização ventricular e a diferença da duração do potencial de ação entre células do endocárdio, miocárdio (Células M) e epicárdio e, conseqüentemente, a diferença relativa no tempo de repolarização dessas células é conhecida como dispersão transmural da repolarização. O intervalo entre o pico e o fim da onda T (Tpico-Tfim) é sua representação eletrocardiográfica.⁽⁴¹⁾

Estudos tratam a associação entre o prolongamento do intervalo Tpico-Tfim e risco de FA e arritmias complexas.^(60,61) Neste sentido, um grande estudo foi realizado em Copenhague com 138.404 pacientes. Os pacientes foram divididos em 7 grupos de acordo com a duração do intervalo Tpico-Tfim e diversos desfechos foram avaliados, dentre eles, a associação entre o intervalo Tpico-Tfim curto, menor que o 5º percentil (medido em DII) e, longo, maior que o percentil 95 (medido em DII e V5). Os resultados do estudo

mostram a associação em “U” para os desfechos FA, insuficiência cardíaca, morte cardiovascular e morte por todas as causas, isto é, os pacientes com intervalo Tpico-Tfim menor que o 5º percentil ou maior que o percentil 95 estavam associados com maior risco para os desfechos citados.⁽⁶²⁾

O intervalo entre o início da onda T e seu pico representa o período inicial da repolarização ventricular e seu prolongamento também está associado a um maior risco para fibrilação atrial.⁽⁶³⁾

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar se o *SRA* identifica pacientes com maior risco para FAPO após CRM.

2.2 Objetivo secundário

Analisar se as variáveis eletrocardiográficas de onda P e repolarização ventricular descritas na literatura como preditores de fibrilação atrial paroxística, são também aplicáveis como preditores de FAPO.

3 HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

A hipótese defendida nesse estudo consiste em que o SRA pode identificar quais indivíduos desenvolverão FAPO após CRM.

Além disso, aventa-se a hipótese que índices eletrocardiográficos são capazes de prever a FAPO.

4 JUSTIFICATIVA

4 JUSTIFICATIVA

A FAPO é uma complicação frequentemente observada após CRM e está associada à elevação dos custos hospitalares, readmissão em unidades de terapia intensiva e tempo de internação prolongado, além de provocar AVC e aumentar a mortalidade pós-operatória.

Diante disso, faz-se necessário determinar com maior acurácia quais indivíduos são mais sujeitos a apresentar essa complicação após CRM.

Assim, medidas preventivas contra a FAPO podem ser realizadas precocemente, na tentativa de reduzir seu aparecimento e, conseqüentemente, diminuir os riscos associados a essa complicação.

5.1 Tipo de estudo

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), em sessão de 21 de maio de 2018, sob o parecer 2.664.947.

Trata-se de estudo analítico observacional do tipo longitudinal prospectivo no qual o desfecho é a ocorrência de FA até o quinto dia de pós-operatório de CRM.

5.2 População

Foram avaliados prontuários de pacientes portadores de doença arterial coronariana submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio e monitorados com o Holter entre o primeiro e quinto dia de pós-operatório no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), no período entre 2015 e 2018.

5.3 Critérios de inclusão

- a. Terem sido submetidos a CRM isolada;
- b. Terem sido submetidos a monitorização eletrocardiográfica contínua realizada pelo Holter, (CardioSeven® / *Cardios*) instalado no primeiro dia do pós-operatório, com no mínimo 5 dias de gravação ou até identificação da FAPO;
- c. Idade ≥ 18 anos.

5.4 Critérios de exclusão

- a. Pacientes submetidos a cirurgias combinadas;
- b. Presença de *flutter* atrial ou FA no pós-operatório imediato.
- c. História prévia de FA ou *flutter* atrial paroxístico;

d. Uso de marca-passo cardíaco.

5.5 Protocolo do estudo

No período pré-operatório foram avaliados e analisados os dados clínicos, além do eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma. No pós-operatório, os pacientes submeteram-se à monitorização eletrocardiográfica contínua do primeiro ao quinto dia de pós-operatório pelo Holter (CardioSeven®/ *Cardios*) e foram divididos em dois grupos: Grupo I formado por pacientes com FAPO e Grupo II, pacientes sem FAPO.

As gravações foram analisadas pelo programa CardioManager® / *Cardios*, convertidos e divididos em trechos de uma hora por meio do programa *Conversor SRA®/ Cardios e Geratherm* e submetidos ao algoritmo de análise do SRA -*Apoplex medical / Geratherm*®. Nos pacientes do Grupo I, foram selecionados trechos de até 24 horas antes do início da fibrilação atrial, já nos pacientes do Grupo II, foram selecionados os traçados do segundo dia de pós-operatórios, dia em que se observou a maior incidência de FAPO na população analisada.

A gravação do Holter não foi iniciada no pós-operatório imediato devido à maior instabilidade clínica nessa fase e, conseqüentemente, maior risco de retirada do aparelho para realização de procedimentos, reabordagem cirúrgica entre outros.

5.6. Avaliação dos resultados do SRA

O SRA identifica três possibilidades para classificação do risco do paciente: a) Risco 0: paciente em ritmo sinusal; b) Risco 1: paciente com risco aumentado para FA paroxística; c) Risco 2: paciente com fibrilação atrial já instalada. Para o grupo I foram considerados SRA positivos quando os Riscos 1 e 2 eram identificados. Para o grupo II, foram considerados SRA negativos aqueles identificados como Risco 0.

5.7 Avaliação do SRA na detecção dos FAPO

Foram considerados todos os resultados do SRA positivos e negativos dos Grupos I e II;

5.8 Avaliação do SRA na predição de FAPO

Em ambos os grupos foram analisados trechos de uma hora de gravação para detecção da FAPO. Nos pacientes do Grupo I foram avaliados os resultados do SRA das três primeiras horas de gravação e das três horas que antecederam a FAPO. Por sua vez, no Grupo II foram avaliados os resultados do SRA das três primeiras e das três últimas horas de gravação do segundo dia de pós-operatório.

As Figuras 9 e 10 ilustram, na primeira linha, as horas que antecederam o evento, identificado como FAPO (em vermelho no final da linha) enquanto a segunda linha indica os resultados positivos do SRA [+] indicando a maior probabilidade de risco de FAPO; o SRA [-] indica que o sistema não detectou, naquele horário, critério de risco para FAPO. C1 corresponde a avaliação das primeiras três horas de gravação e C2 as três que antecederam a FAPO. A figura 5 retrata o que aconteceu com um paciente do grupo controle (distribuição similar às figuras anteriores). Observe que na maioria dos horários o SRA não identificou critério para classificar a presença de FAPO ([-]), enquanto em alguns horários a classificação indicou Risco 1 para FAPO (resultado falso positivo)

Horas/ h	17	18	19	20	21	22	23	24	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	FAPO
SRA	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	C1															C2									

Figura 9 - Exemplo de paciente com FAPO as 16h do segundo dia de pós-operatório. Observe que nesse paciente há predomínio de resultados positivos, caracterizando paciente de risco para FAPO.

Horas/h	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	FAPO
SRA	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	

C1
C2

Figura 10 - Exemplo de paciente com FAPO as 21h do primeiro dia de pós-operatório. Novamente o predomínio de resultados positivos que caracterizam o paciente de risco para FAPO.

Horas/h	24	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
SRA	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

C1
C2

Figura 11 :Exemplo de paciente do grupo II cujos traçados foram obtidos do segundo dia de pós-operatório. Esse paciente apresenta maior quantidade de resultados negativos e apenas três resultados positivos (falso positivos).

5.9 Avaliação da densidade e arritmias atriais que antecedem FAPO

Avaliou-se através da análise do Holter, a incidência horária de extrasístoles atriais no período de até 24h que antecede a FAPO no grupo I e no grupo II, a incidência de extrasístoles no segundo dia de pós-operatório.

5.10 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

Através do software de análise do Holter, avaliou-se o comportamento do componente de baixa frequência (LF), o componente de alta frequência (HF) e a relação LF/HF no Grupo I. Para essa análise utilizou-se os traçados de Holter da primeira hora do dia que aconteceu o evento e a última hora que antecedeu o evento.

5.11 Análise eletrocardiográfica

Para avaliação das variáveis eletrocardiográficas, considerou-se o último eletrocardiograma realizado no período pré-operatório. Esses eletrocardiogramas foram digitalizados, aumentados para 300% e as medidas foram realizadas por cursor eletrônico através do software *Cadio Caliper*® versão 3.3 e as medidas expressas em ms.

5.11.1 Índices de ondas P

Duração de onda P: Avaliada na derivação DII e medida do início ao final dessa onda, com valor considerado normais de até 110 ms.

Coefficiente de variação de onda P: Obtido pela relação entre o desvio padrão da média da duração das ondas P nas 12 derivações do eletrocardiograma pela média de duração da onda P. São considerados valores não associados a desfechos clínicos aqueles menores que 0,098.⁽⁴⁵⁾

Dispersão da onda P: Corresponde à diferença entre máxima e mínima duração da onda P obtida no eletrocardiograma de 12 derivações. Considera-se normal valores até 40 ms

Duração de P terminal: Foi analisado o produto da duração da porção final negativa da onda P pela sua amplitude, medida na derivação V1 (Figura 12).

Intervalo PR: Avaliado na derivação DII e medido do início da onda P até o início do complexo QRS, com valores normais variando entre 120 e 200 ms, inclusive. Traçados com intervalo PR superior a 200ms foram excluídos da análise.

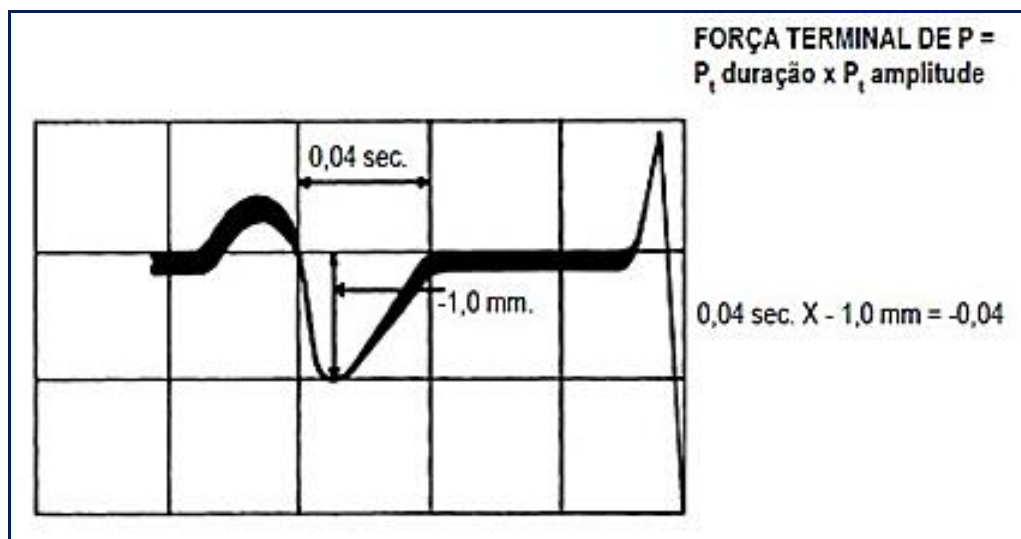


Figura 12 - Cálculo da força da onda P terminal na derivação D1.
Fonte: Simão et al. ⁽⁶⁴⁾

5.11.2 Índices da repolarização ventricular

Intervalo QT: Foi aferido na derivação V5, do início do complexo QRS ao final da onda T (figura 13). Nessa medida foram excluídos os pacientes com distúrbio da condução intraventricular (QRS maior 120 ms). O intervalo QT, foi corrigido pela frequência cardíaca. Para isso, será usada a fórmula de Bazzet: QT / \sqrt{RR} (intervalo RR expresso em segundos). Os valores considerados normais: até 470 ms para mulheres e 460 ms para homens.

Intervalo T_{pico}-T_{fim}: Corresponde ao intervalo entre o pico e o fim da onda T (Figura 13). O final da onda T foi definido pela interseção de uma tangente porção descendente da onda T com uma linha isoeletrica (linha de base). Considerou-se normal valores de até 100 ms (Figura 14).

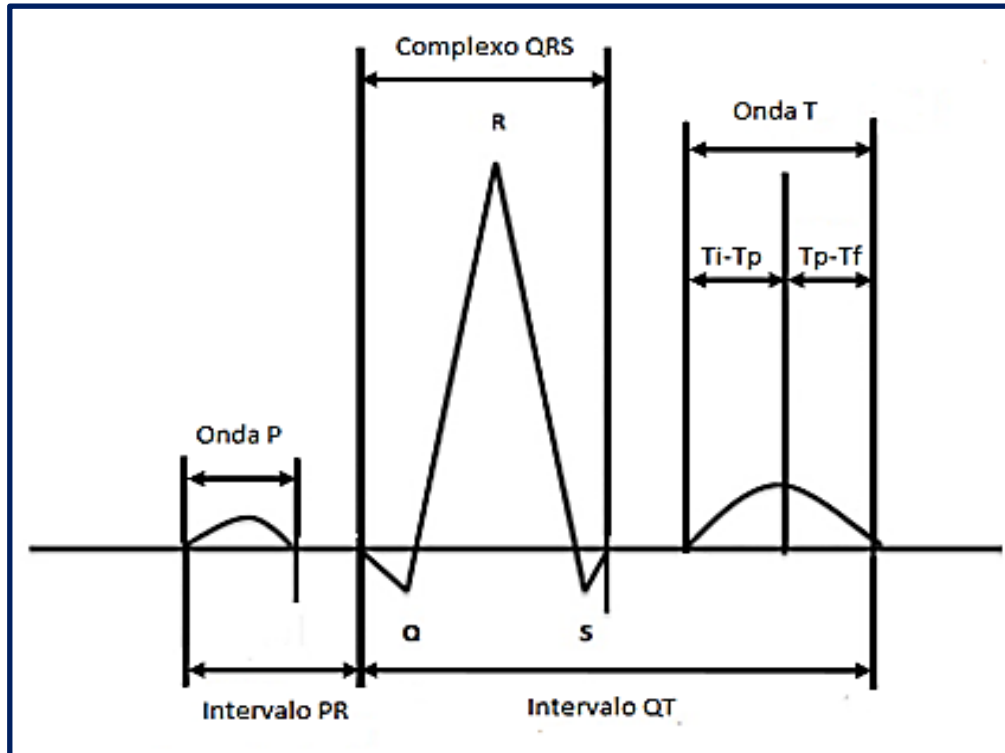


Figura 13 - Intervalos aferidos no eletrocardiograma para predição de FAPO (adaptado de Golcuk et al. ⁽⁶⁵⁾).

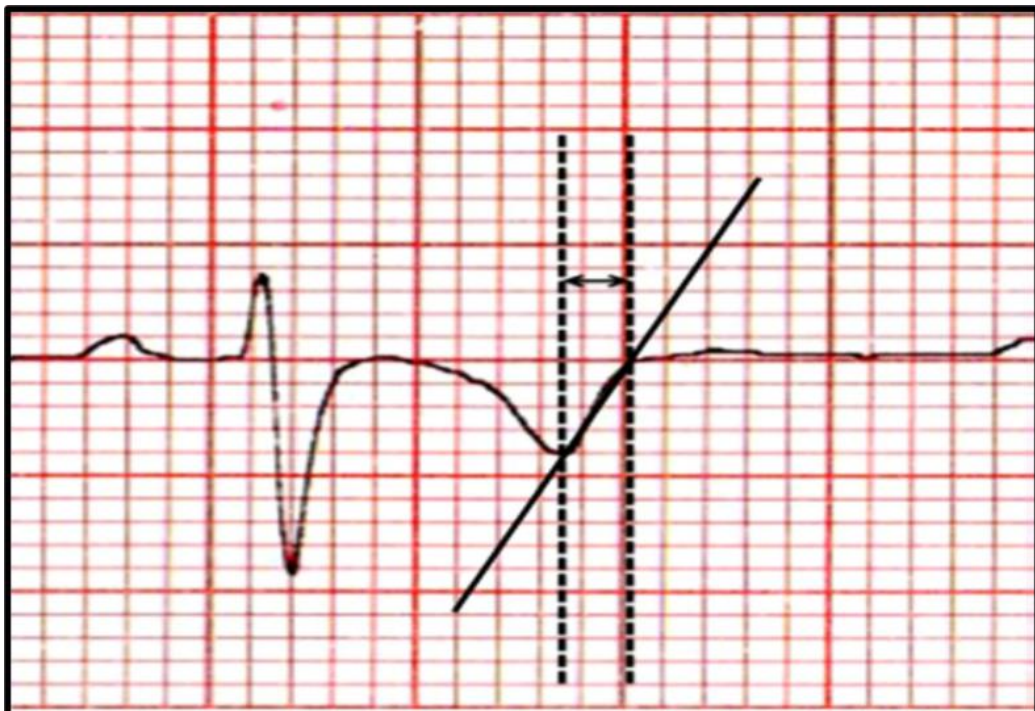


Figura 14 - Medida do intervalo Tpico- Tfim.

* A figura mostra a maneira pela qual o final da onda T foi estabelecido para análise (ver discussão no texto).

5.12 Análise estatística

Para cálculo do tamanho da amostra do presente estudo, foi considerado um poder estatístico de 90% e significância de 5%.

Baseado em estudos prévios,^(34,35) cuja acurácia do SRA foi identificar fibrilação atrial paroxística em pacientes ambulatorias ou em unidades de AVC, considerou-se uma sensibilidade e especificidade de 80%. A prevalência da FAPO considerada foi de 30%, a mesma encontrada na análise do banco de dados que deu origem ao presente estudo.

Levando-se em conta os dados descritos, o tamanho de amostra inicial foi de 94 indivíduos. Porém, estimou-se uma perda de aproximadamente 10% e, por essa razão optou-se em aumentar o tamanho mínimo da amostra para 104 indivíduos.

As variáveis quantitativas são apresentadas como média e desvios-padrões e as variáveis qualitativas pela frequência absoluta e porcentagem.

Para analisar se houve diferença entre grupos nas variáveis quantitativas utilizou o teste *t-Student* ou o teste de *Mann-Whitney* dependendo da suposição de normalidade e quando a intenção foi medir o poder discriminativo das variáveis quantitativas. Também se utilizou a curva ROC e AUC (área abaixo da curva). Já nas variáveis qualitativas foi utilizado o teste exato de *Fisher* ou Qui-quadrado.

A eficácia do equipamento foi calculada sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança + (RV+) e razão de verossimilhança negativo (RV-). Também foram calculados o valor preditivo positivo (VP+) e o valor preditivo negativo (VP-).

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Característica da população em estudo

Foram incluídos 123 pacientes submetidos a CRM entre os anos de 2015 e 2018. Desses, foram excluídos 9 pacientes após revisão de prontuário devido à realização de cirurgia combinada, evidência de FA paroxística e FA aguda no intraoperatório ou pós-operatório imediato, totalizando, portanto, 114 pacientes que fizeram parte dessa amostra. A FAPO ocorreu em 32 (28%) e o dia de maior incidência de casos foi o 2º dia de pós-operatório, conforme demonstra a Figura 15.

O horário de início da FAPO não mostrou alterações significativas na população estudada. Sete pacientes tiveram FAPO entre 00h e as 05h59min, 10 pacientes entre as 06h e as 11h59min, 09 pacientes entre as 12h e às 18h:59min e 6 pacientes entre as 19h e as 23h59min, conforme figura 16.

A Tabela 1 lista as características da população estudada nos grupos I e II. Houve predomínio da FAPO no sexo masculino (74,3%) com média de idade de 61 ± 8 anos (variando entre 43 e 84 anos). O escore CHA₂DS₂VASc médio da população foi de 4,2, sendo 4,3 para grupo I 4,1 para o grupo II (P=NS). A idade foi maior no grupo I ($65,1 \pm 6,8$ anos) contra ($59,7 \pm 8$ anos) para grupo II ($p < 0,001$). A suspensão do betabloqueador foi mais frequente nos pacientes do Grupo I quando comparada aos pacientes do grupo II ($p = 0,02$). Não se encontraram diferenças significativas entre os grupos I e II no que diz respeito aos fatores de risco cardiovascular, as variáveis ecocardiográficas e nem mesmo aquelas relacionadas ao ato cirúrgico.

Tabela 1 - Característica da população em estudo

	Grupo I (n=32)	Grupo II (n=82)	Valor P
Idade (anos, dp)	65,1(6,2)	59,7(8)	<0,001
Sexo Masculino (n, %)	28(87,5)	78(95,1)	0,05
Hipertensão arterial (n, %)	30(93,7)	71(86,5)	0,18
Diabetes (n, %)	16(50)	38(46,3)	0,83
Tabagismo (n, %)	6(18,7)	27(32,9)	0,28
AVCi prévio (n, %)	3(50)	3(50)	0,35
Uso de betabloqueador (n,%)	30(93,7)	60(73)	0,02
Ectopias atriais/h (Me, dp)	92,2(147)	37,8(123)	<0,001
CHA ₂ DS ₂ VASC (n, dp)	4,31(0,78)	4,16(0,89)	0,37
IMC- Kg/m ² (n, dp)	27,3(4)	28(4,6)	0,3
Fração de ejeção (% dp)	51,7(10,5)	54,4(12,2)	0,06
Diâmetro AE (mm, dp)	41,1(5,3)	39,9(4,7)	0,22
Diâmetro VE (mm, dp)	54,09(5,7)	53,1(7,1)	0,17
Diâmetro Ao (mm, dp)	35,6(3,6)	34,1(4,7)	0,06
Tempo de perfusão (min, dp)	80,72(25,3)	74,3(23,1)	0,51
Tempo de anóxia (min,dp)	51,7(13,2)	48,7(15,9)	0,58

Avci = acidente vascular cerebral; IMC = índice de massa corpórea; Kg= Kilograma, m² = metro quadrado; dp = desvio padrão; n = número; Me = média.



Figura 15 - Incidência de FAPO no dias de pós-operatório nos pacientes que fora submetidos a CRM

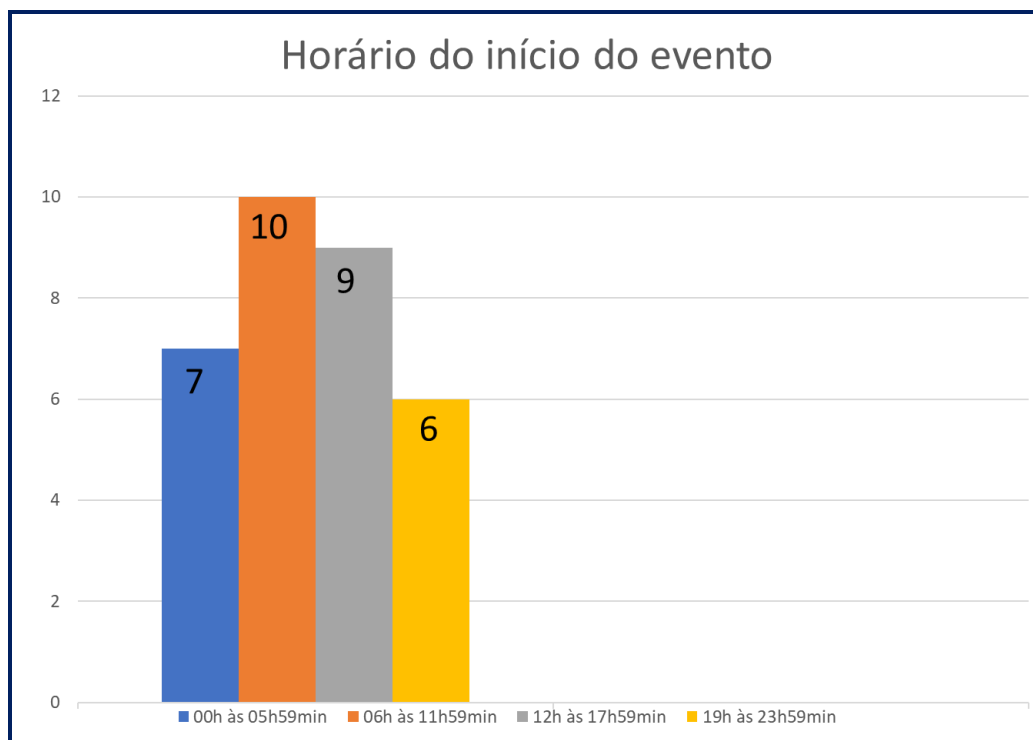


Figura 16 - Horário de ocorrência de FAPO na população estudada. Na abcissa estão dispostos os períodos do dia dividido em intervalos de 6h e identificados por cores, já na ordenada, o número de pacientes que apresentou FAPO em cada período. Não houve predileção de horário.

6.2 Relação entre a idade e a ocorrência de FAPO

As Figuras 16 e 17 mostram a comparação entre os grupos que apresentaram ou não FAPO e evidenciam a significância estatística em relação a idade ($65,1 \pm 6,2$ vs $59,7 \pm 8$ anos, $p < 0,001$). Representada com área sob a curva de 0,715 (Figura 17).

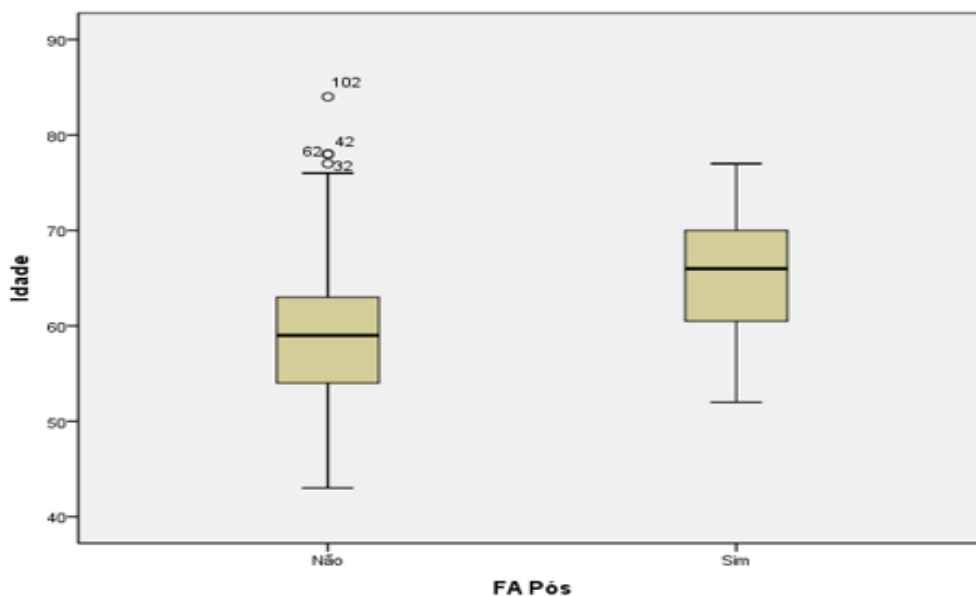


Figura 17- Box plot com a comparação de idade dos pacientes dos Grupos I e II.

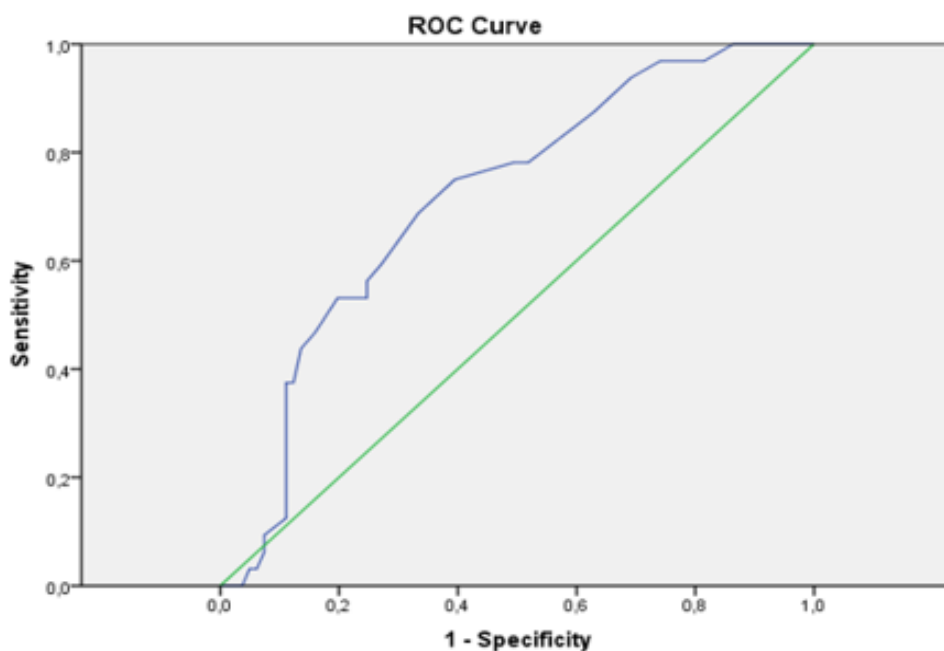


Figura 18 - Curva ROC da relação da idade e dos pacientes que apresentaram FAPO. Representada com área sob a curva de 0,715.

6.3 Relação entre uso de betabloqueadores e FAPO

Os pacientes nos quais os betabloqueadores foram suspensos no pré-operatório apresentaram maior incidência de FAPO. No grupo I, 30 pacientes usavam betabloqueador no pré-operatório (93%) vs 60 (74%) do grupo II controle, $p = 0,02$, Odds ratio: 5,25.

6.4 Relação entre extrassístoles atriais e FAPO

A média de extrassístoles por hora analisada no Holter no Grupo I foi maior do que no Grupo II ($92,2 \pm 147$ vs. $37,8 \pm 123$ respectivamente; $p < 0,001$). Esses resultados mostram que há maior instabilidade elétrica atrial nos pacientes que evoluem com FAPO (Figura 18).

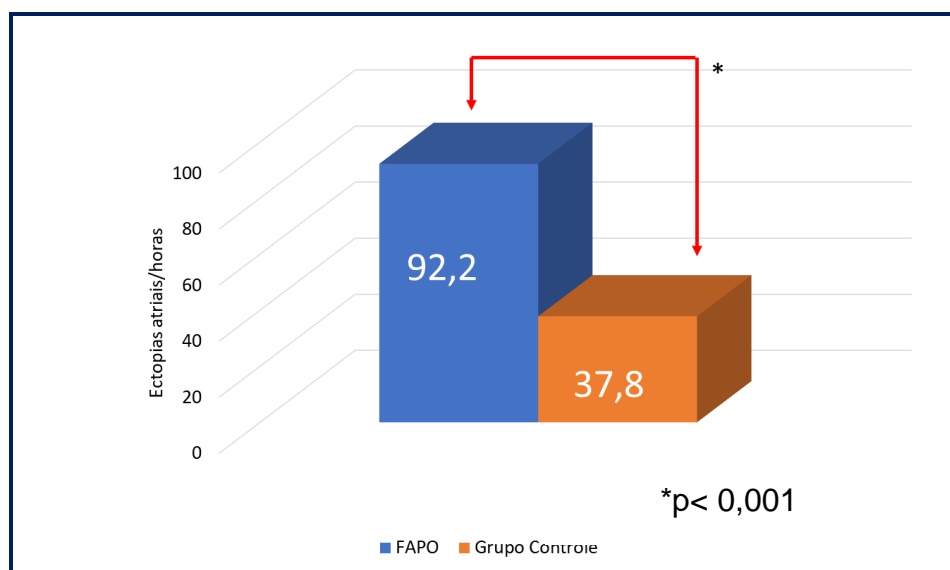


Figura 19: Incidência das ectopias atriais nos Grupos I e II. Esses achados indicam maior instabilidade elétrica atrial no Grupo I.

6.5. Relação entre o sistema nervoso autônomo FAPO

Quando se analisaram os componentes da VFC da primeira hora de gravação do Holter e na última hora, imediatamente antes da FAPO, notou-se um aumento significativo do componente de alta frequência (HF), indicando um aumento da atividade vagal nesse período (Figura 19). Entretanto a atividade de baixa frequência (LF) não apresentou alterações significativas (Figura 19). Por essa razão houve redução da relação LF/HF.

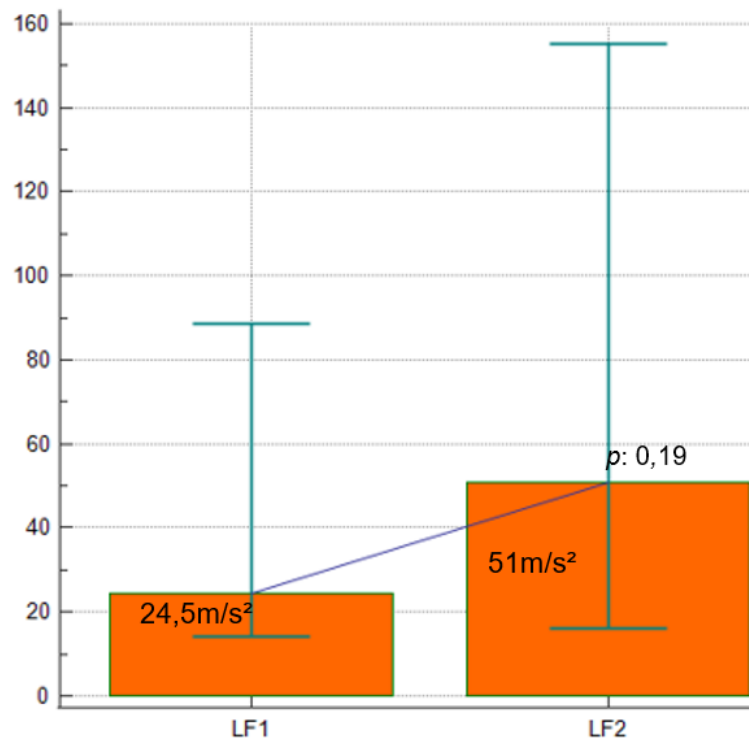


Figura 20 - Gráfico do componente de baixa frequência. LF1: componente de baixa frequência de primeira hora de gravação. LF2: Componente de baixa frequência da hora que antecede

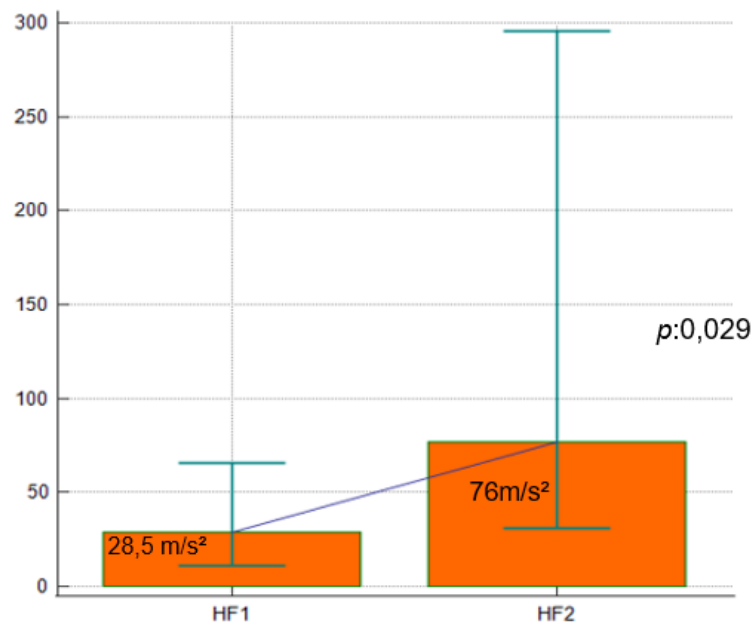


Figura 21 - Gráfico do componente de alta frequência. HF1: componente de alta frequência de primeira hora de gravação e HF2: Componente de alta frequência da hora que antecede

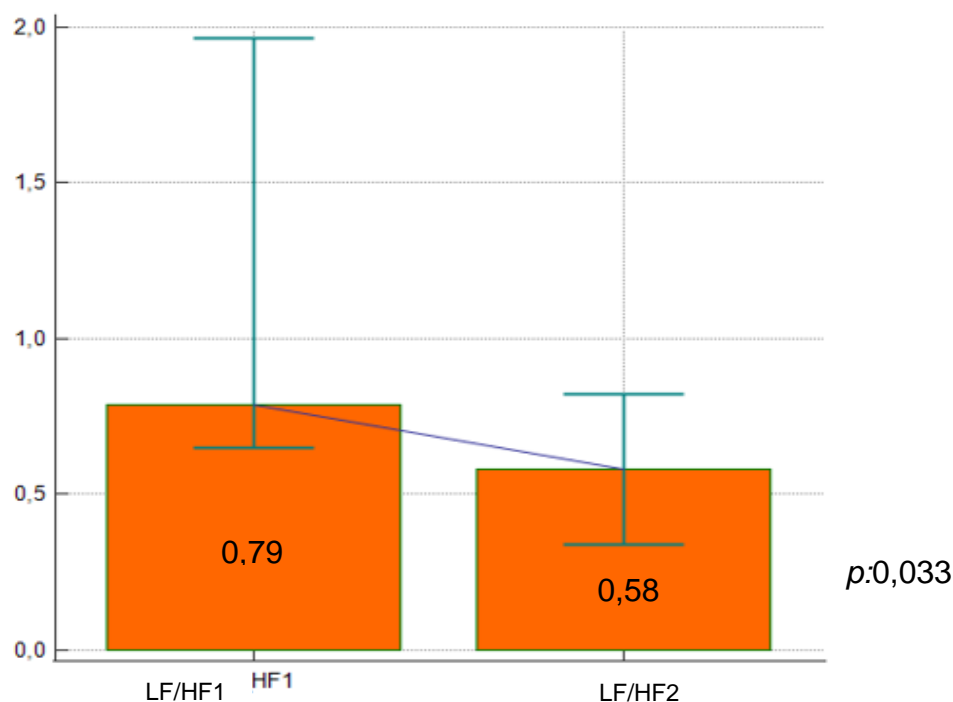


Figura 22: Equilíbrio simpato-vagal determinado pela relação LF/HF na primeira hora de gravação e na hora que precede o início da FAPO. Observar a significativa queda dessa relação no segundo horário, indicando oscilação da atividade autonômica que passa a ter maior predomínio parassimpático momentos antes do surgimento da FAPO.

6.6 Avaliação do SRA na detecção de FAPO

Os traçados de Holter selecionados dos 32 pacientes do Grupo I totalizaram 660 trechos, enquanto no Grupo II 1288 trechos, enquanto no Grupo II 1288 trechos. O SRA identificou 458 trechos como risco de fibrilação atrial (FA) no Grupo I e no Grupo II essa arritmia em 1082 trechos. Portanto, a sensibilidade (Sens), especificidade (Esp), valor preditivo positivo (VP+) e o valor preditivo negativo (VP-), acurácia (Ac), razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-), foram respectivamente: 69%, 84%, 69%, 82%, 79%, 4,3, 0,36, conforme ilustra a Tabela 2.

Tabela 2 – Detecção de risco de FAPO nos grupos I e II pelo SRA. Os números correspondem ao total dos trechos positivos e negativos em cada um dos grupos I e II.

EXAME		GRUPO I	GRUPO II	TOTAL		
SRA (+)		458	206	664		
SRA (-)		202	1082	1284		
Total		660	1288	1948		
Sens	Esp	VP+	VP-	Acurácia	RV+	RV-
69%	84%	69%	82%	79%	4,3	0,36

6.7 Avaliação do SRA na predição de FAPO

Quando foram analisadas as três primeiras horas de gravação de todos os pacientes, o número de resultados positivos foi de 57% nos pacientes grupo I contra 22% no grupo II ($P < 0,001$). Quando analisadas as três horas que antecederam a FAPO no grupo I e comparadas com as três últimas horas dos pacientes do grupo II, o número de resultados positivos foi de 83% e de 11% respectivamente ($P = 0,000$) (Tabela 3).

Houve um aumento de 26% dos resultados positivos do SRA no grupo I quando foram comparadas as três primeiras horas de gravação com as três horas que antecederam a FAPO ($P = 0,003$). Já o grupo II, não apresentou alteração significativa nos resultados de SRA positivo quando comparado os resultados nas três primeiras horas de gravação com as três últimas do segundo dia de pós-operatório.

Tabela 3 - Análise de SRA (+) das primeiras horas de gravação e das três últimas que antecederam a FAPO de todos os pacientes.

	GRUPO I	GRUPO II	<i>P</i>
Três primeiras horas de gravação	57%	22%	<0,001
Três horas que antecederam a FAPO	83%	11%	,000
Diferença	26%	11%	
<i>p</i>	0,003	0,13	

Ao analisar os resultados do SRA nas três primeiras horas de gravação, a FAPO ocorreu em 56% dos pacientes que apresentaram dois ou mais

resultados positivos. Aqueles nos quais as três primeiras horas apresentaram um ou nenhum resultado positivo do SRA, apenas 15,4% apresentaram FAPO. Os resultados nesse cenário mostram sensibilidade de 61,3% e especificidade de 81,4%, VP+: 56% e VP- de 84% do SRA para predizer FAPO (Tabela 4).

Tabela 4 - Total de pacientes com dois ou mais resultados positivos do SRA (Risco 1) nos grupos I e II nas três horas iniciais de gravação.

EXAME		(GRUPO I)	(GRUPO II)	TOTAL
SRA ($\geq 2+$)		19	15	34
SRA ($< 2+$)		12	66	78
Total		31	81	112
Sens	Esp	VP+	VP-	Acurácia
61,3%	81,4%	56%	84%	75,8%

Os resultados positivos do SRA das três horas que antecederam a FAPO no Grupo I foram observados em 65%. Aqueles que apresentaram um ou nenhum resultado positivo do SRA nesse período, apenas 7% apresentaram FAPO. Os resultados nesse cenário mostram a sensibilidade do SRA de 84%, Especificidade de 83%, VP+: 65% e VP- de 93% (Tabela 5).

Houve perda de sinais eletrocardiográficos em dois pacientes o que explica o número menor do total de pacientes em comparação com a amostra inicial. Em nenhum dos grupos, I ou II, o Risco 2, isto é FA presente foi documentado.

Tabela 5 - Total de pacientes com dois ou mais resultados positivos do SRA (Risco 1) nos grupos I e II nas três horas que antecederam a FAPO (grupo I) ou três horas de gravação do segundo dia de pós operatório (grupo II).

EXAME		GRUPO I	GRUPO II	TOTAL
SRA ($\geq 2+$)		26	14	40
SRA ($< 2+$)		5	67	72
Total		31	81	112
Sens	Esp	VP+	VP-	Acurácia
84%	83%	65%	93%	83%

6.8 Alterações eletrocardiográficas como preditores de fibrilação atrial

Os resultados dos índices de onda P e de repolarização ventricular obtidos nos Grupos I e II são apresentados na tabela 6. Não foram observadas diferenças significativas dos índices de onda P e de repolarização ventricular entre os dois grupos.

Tabela 6 - Resultados das variáveis eletrocardiográficas.

VARIÁVEIS	GRUPO I (n = 32)	GRUPO II (n = 82)	VALOR P ($<0,05$)
Duração da onda P	117 (16)	114 (19)	0,28
Intervalo PR (ms)	167 (20)	155 (22)	0,18
P/Pri	0,70 (0,10)	0,72 (0,12)	0,22
Coeficiente P	0,17 (0,10)	0,19 (0,15)	0,94
Dispersão P (ms)	1,3 (0,44)	1,3 (0,47)	0,91
P terminal (s x mm)	0,045 (0,014)	0,043 (0,010)	0,82
Intervalo QT (ms)	410 (320)	401 (312)	0,22
Intervalo QTc (ms)	432 (30)	424 (34)	0,23
Tpico – Tfim (ms)	86 (20)	85 (51)	0,27
Tini-Tpico (ms)	114 (30)	112 (32)	0,50

PRi: intervalo PR, s: segundos, ms: milissegundos; mm: milímetros, QTc: intervalo QT corrigido, Tini: início da onda T, Tpico: pico da onda T, Tfim: fim da onda T. Valores expressos como média e desvio padrão (dp).

7 DISCUSSÃO

7. Discussão

Esse estudo demonstra que o SRA identifica com boa acurácia a FAPO, tal como demonstrado para identificação de FA em pacientes ambulatoriais. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo foram, respectivamente, 69%, 84%, 69% e 82%. Além disso demonstrou-se que o grau de acurácia é maior (83%) particularmente dentro do período de três horas que precedem o início da FAPO, indicando assim que essa arritmia tem peculiaridades próprias, diferentes da FA de pacientes ambulatoriais, particularmente pela maior intensificação da atividade autonômica próximo do início da arritmia.

Vários estudos avaliaram o papel do SRA na identificação de pacientes com FA paroxística em ambientes ambulatoriais ou em unidades de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi).^(33,34,50) Porém, esse é o primeiro estudo que avaliou o SRA como preditor de FAPO após CRM. A FA é a arritmia mais comum após cirurgia cardíaca e a sua prevenção é um grande desafio na atualidade, visando redução do risco de complicações e do tempo de internação hospitalar

7.1. Características clínicas do grupo pesquisado

A FAPO de cirurgia cardíaca é uma complicação comum, ocorrendo em 25 % a 40 % dos pacientes após CRM e em mais de 60 % dos pacientes submetidos a procedimentos combinados, ocorrendo dentro dos primeiros cinco dias após o procedimento cirúrgico. Os dados desses estudos estão em consonância com os achados da literatura pois a FAPO foi registrada em 28% dos pacientes avaliados, com a maior ocorrência no segundo dia de pós-operatório.

Entre as características clínicas analisadas, somente a idade e a suspensão do uso de betabloqueador demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Esses dados corroboram os dados da literatura que demonstram a idade avançada como fator de risco,

independente, para essa arritmia após CRM. Além disso, com relação a suspensão do betabloqueador pode se aventar a hipótese de um efeito rebote no pós-operatório intensificando ainda mais os efeitos do tônus simpático sobre os átrios, favorecendo o surgimento da FAPO. Por essa razão a reintrodução precoce do fármaco está indicado.^(11,47)

A FAPO foi três vezes mais frequente no gênero masculino nesse estudo, resultado diferente ao encontrado por Benjamin e et al.,⁽⁴⁷⁾ cuja proporção em homens foram apenas 1,5 vezes maior em relação à mulher. Diferenças nas características clínicas entre os dois estudos podem explicar essas discrepâncias. Esse fato não é surpreendente, uma vez que não existe consenso entre os estudos sobre a importância dessa variável na ocorrência da FAPO.

7.2. Papel do SRA na identificação e predição da FAPO

A utilização de sistemas de gravação por apenas uma hora mostrou boa acurácia para a predição de FA em pacientes ambulatoriais. Não se está certo se ele se aplicaria à investigação da FAPO devido às características distintas do comportamento clínico dessa arritmia e dos fatores de risco para o seu desencadeamento. Em pacientes ambulatoriais, os fatores que geram e mantém a FA estão presentes por mais tempo, em átrios já remodelados, com circuitos elétricos já estabelecidos, dependendo apenas de fatores que instabilizam o substrato arritmogênico para o seu surgimento. Nesse estudo, entretanto, além dos pacientes não terem tido documentação de FA antes da cirurgia, o remodelamento atrial esquerdo não esteve presente já que o diâmetro dessa câmara era normal em ambos os grupos. Essa é uma diferença importante em relação à FA ambulatorial. Outro achado que dá suporte a essa afirmação é que os índices de onda P e de repolarização que estão geralmente mais alterados em átrios remodelados, não diferiram de maneira significativa entre os Grupos I e II.

7.3 Influências do sistema nervoso autonômico e a predição de FAPO pelo SRA

O SRA avalia as características do ritmo sinusal quanto a sua regularidade, variabilidade linear da frequência cardíaca no domínio do tempo e, pela análise de forma qualitativa e quantitativa dos gráficos de Poincaré, além da presença de ectopias atriais. Assim sendo, é capaz de prever a possibilidade FA na dependência das características dessas variáveis de risco. A influência do sistema simpático e parassimpático, bem como da atividade neural intrínseca atrial é determinada por essas técnicas de análise.

Estudos recentes têm avaliado as interferências do sistema nervoso autônomo como preditores da FAPO. Park et al.,⁽⁶⁶⁾ avaliaram eventual desequilíbrio autonômico como preditor de FAPO por meio da turbulência da frequência cardíaca. Essa técnica avalia flutuações de curto prazo da frequência sinusal após uma extrassístole ventricular, utilizando dois índices: início da turbulência (TO ou *turbulence onset*) e inclinação da turbulência (TS ou *turbulence slope*). Alterações nesses índices são preditores independentes para FAPO, além de estarem associados a piores desfechos a longo prazo, como recorrência da FA e AVCi. Essa técnica, entretanto, implica que o paciente tenha ectopias ventriculares com densidade suficiente para ser aplicada o seu algoritmo.

Apesar da controvertida influência autonômica determinada pela análise da VFC cardíaca clássica, nos domínios do tempo e da frequência na origem da FAPO, de maneira diferente do que acontece com análise da turbulência da frequência cardíaca, alguns autores demonstraram que a coativação competitiva dos sistemas simpático e parassimpático, seria responsável pelo surgimento dessa arritmia, não podendo assim, determinar o papel preponderante de um ou de outro na origem da arritmia.⁽⁶⁷⁾

Xiong et al.,⁽²¹⁾ demonstraram, ao acompanharem pacientes submetidos à CRM, que as alterações eletrofisiológicas que antecederam a FA ocorreram cerca de uma hora antes do evento. Tais alterações eram caracterizadas pelo aumento da densidade de ectopias atriais, facilitadas pela elevação do tônus simpático e, conseqüentemente, da frequência cardíaca. Essas variáveis são

captadas pelo SRA. Esses achados foram demonstrados nesse estudo quando se observou que a acurácia do sistema foi maior poucas horas antes do surgimento da FAPO. Isso indica que os fatores instabilizadores da atividade elétrica atrial tornam-se mais intensos próximos da deflagração da FA cancelando a teoria de que o surgimento da FAPO ocorre devido ao aumento da instabilização pontual da atividade elétrica atrial em algum momento do dia, diferentemente da FA de outras etiologias, cujas alterações estariam presentes por mais tempo. Esses achados ficam também evidentes quando se demonstra que os resultados positivos do SRA no Grupo I foram muito menores nas três primeiras horas de gravação (longe da FAPO documentada) em relação às três últimas horas que antecederam a arritmia (aumento de 26%; $p < 0,003$). Quando foram avaliadas as três primeiras horas de gravação, considerando dois resultados positivos como preditor de FAPO, observaram-se as seguintes mudanças em comparação com as três horas que precederam a arritmia: sensibilidade aumentou de 61,3% para 83,8%; especificidade de 81% para 83%; valor preditivo positivo de 56% para 65% e valor preditivo negativo de 85% para 93%.

Os resultados desse estudo corroboram as observações de que o desequilíbrio autonômico precede a FAPO, e dá suporte para a informação de que os betabloqueadores são fármacos úteis para sua prevenção.^(68,69)

7.4 Alterações eletrocardiográficas como preditores FAPO

Há vários estudos que analisam parâmetros eletrocardiográficos como preditores de FA.^(37,39,41,62) Porém, poucos identificam quando a correlação é com FAPO.^(70,71)

Estudos que testaram alterações da onda P como duração, morfologia e dispersão na predição da FAPO mostram resultados positivos.⁽⁴²⁻⁴⁵⁾ Porém, há necessidades de maiores evidências. No presente estudo, nenhuma variável testada mostrou, de modo significativo, ser preditor independente da FAPO. Esses achados dão suporte à hipótese de que a FAPO deve apresentar mecanismo de origem e manutenção distintos da FA em pacientes ambulatoriais. Além disso, conforme comentado em parágrafos anteriores,

esses índices podem estar alterados principalmente em átrios remodelados, fato que não foi observado nesse estudo pelo diâmetro atrial similar entre os Grupos I e II.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os resultados apresentados e a contribuição da pesquisa para a produção de conhecimento devem ser considerados mediante algumas limitações de contexto. A primeira limitação é que esses resultados se aplicam somente a pacientes submetidos à CRM. Em segundo lugar, o SRA não foi utilizado no pós-operatório imediato e isso pode ter causado perda de registros de FAPO. A não utilização nesse dia se deveu à eventuais intercorrências nesse período que poderiam comprometer as gravações obrigando a retirada do gravador de Holter, inviabilizando a análise pelo SRA. A outra limitação é decorrente da interferência na linha de base nos traçados do Holter que, embora nem sempre impeçam sua análise, podem alterar os resultados do SRA invalidando a sua análise e interpretação. Isso contudo não aconteceu nesse estudo

11 CONCLUSÕES

São as seguintes as conclusões desse estudo:

- O SRA tem capacidade modesta da predição da FAPO quando a análise é realizada com mais de 3h de antecedência do evento;
- Através do seu algoritmo, o SRA tem uma elevada acurácia em identificar essas alterações nas 3h que antecedem o evento, sugerindo que a instabilização da atividade elétrica atrial é um evento agudo intermediado pela SNA;
- A idade e a suspensão do betabloqueador apresentaram-se como os principais fatores risco independentes para FAPO;
- Os índices de onda P e de repolarização ventricular não identificaram FAPO na população aqui avaliada.

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

1. Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
2. Magalhães L, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2016;106(4Supl2):1-22.
3. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *The Lancet* 2012; 379 (9816), 648–61.
4. Moreira DAR. Arritmias Cardíacas - Clínica, Diagnóstico e terapêutica. 2ª ed. São Paulo: Segmento Farma. 1995.
5. Cintra FD, Figueiredo MJO. Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, fatores de risco e bases terapêuticas. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021; 116, 129-39.
6. Crystal E, et al. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation*.2002;106(1):75–80.
7. Villareal RP, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*.2004;43(5):742–8.
8. Feldman A, et al. Analysis of circulating miR-1, miR-23a, and miR-26a in atrial fibrillation patients undergoing coronary bypass artery grafting surgery. *Ann Hum Genet*. 2017;81(3):99–105.
9. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Ann Intern Med*.2001;135(12):1061-73.
- 10.Podrid PJ. Prevention of postoperative atrial fibrillation: what is the best approach? *J Am Coll Cardiol*. 1999 Aug;34(2):340-2.
- 11.Mathew JP, et al. Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1720-9.
- 12.Auer J, et al. Postoperative atrial fibrillation independently predicts prolongation of hospital stay after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2005;46(6):583-8.
- 13.Chelazzi C, Villa G, de Gaudio AR. Postoperative atrial fibrillation. *ISRN Cardiol*. 2011;2011:203179. d

14. Amar D, et al. Clinical prediction rule for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(6):1248-53.
15. Thoren E, Hellgren L, Jideus L, Stahle E. Prediction of postoperative atrial fibrillation in a large coronary artery bypass grafting cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(5):588–93.
16. Kalman JM, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6):1709–15.
17. Mostafa A, et al. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery. *Avicenna J Med.* 2012;2(03):65–70.
18. Vidotti E. Predicting postoperative atrial fibrillation after myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass: A retrospective cohort study. *J Card Surg.* 2019;34(7):577–82.
19. Mariscalco G, Musumeci F, Banach M. Factors influencing post-coronary artery bypass grafting atrial fibrillation episodes. *Kardiol Pol.* 2013;71(11):1115-20.
20. Dobrev D, et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol.* julho de 2019;16(7):417–36.
21. Xiong F, et al. Electrophysiological changes preceding the onset of atrial fibrillation after coronary bypass grafting surgery. *Plos One.* 2014;9(9):e107919.
22. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2002;283(5):H1873–86.
23. Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative Inflammatory Reaction and Atrial Fibrillation: Simple Correlation or Causation? *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):326–33.
24. Li XY, et al. Preoperative plasma biomarkers associated with atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(3):851-863.e3.
25. Gomes WJ, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1998 ;39(5):619-23.
26. Sun LS, et al. Sympathetic response during cardiopulmonary bypass: Mild versus moderate hypothermia. *Crit Care Med.* 1997;25(12):1990–3.
27. Adams DC, et al. Incidence of atrial fibrillation after mild or moderate hypothermic cardiopulmonary bypass: *Crit Care Med.* 2000;28(2):309–11.

- 28.Schwann TA, et al. Effect of new-onset atrial fibrillation on cause-specific late mortality after coronary artery bypass grafting surgery†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(2):294–301.
- 29.Aranki SF, et al. Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Surgery: Current Trends and Impact on Hospital Resources. *Circulation.*1996;94(3):390–7.
- 30.Almassi GH, et al. New-onset postoperative atrial fibrillation impact on 5-year clinical outcomes and costs. *J Thorac Cardiovasc Surg.*2021;161(5):1803-1810.
- 31.Tulppo MP, et al. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.*1998;274(2):H424–9.
- 32.Vanderlei LCM, et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*2009;24(2):205–17.
- 33.Duning T, et al. Extended Electrocardiographic Poincare Analysis (EPA) for better identification of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Clin Exp Cardiol.* 2011;2(2):1000123.
- 34.Rizos T, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke.*2012;43(10):2689–94.
- 35.Gomis M, et al. Stroke risk analysis, a system with a high detection rate of atrial fibrillation in stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2020;51(1):262–7.
- 36.Schaefer JR, et al. Improved detection of paroxysmal atrial fibrillation utilizing a software-assisted electrocardiogram approach. Schnabel RB, organizador. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e89328.
- 37.Yan GX, et al. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(3):401–9.
- 38.Tranches J, et al. Eletrocardiograma: Normal e Patológico. São Paulo: Roca. 2001.
- 39.Patel N, O’Neal WT, Whalen SP, Soliman EZ. The association of QT interval components with atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018 ;23(2):e12467.
- 40.Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):567–74.

41. Panikkath R, et al. Prolonged tpeak-to-tend interval on the resting ECG Is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(4):441–7.
42. Palano F, et al. Assessing atrial fibrillation substrates by p wave analysis: a comprehensive review. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(5):341–7.
43. Magnani JW, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm.* 2011;8(1):93–100.
44. Wu F, et al. Preoperative P-wave duration as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study with meta-analysis. *Int J Nurs Sci.* 2018;5(2):151–6.
45. Nakatani Y, et al. Coefficient of variation of p-wave duration is a novel atrial heterogeneity index to predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: coefficient of variation of p-wave and af recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(5):542–8.
46. German DM, et al. Atrial fibrillation predictors: importance of the electrocardiogram: ECG for atrial fibrillation prediction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(1):20–9.
47. Benjamin EJ, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994 Mar 16;271(11):840-4.
48. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(5):276–89.
49. Macruz R, Perloff JK, Case RB. A Method for the electrocardiographic recognition of atrial enlargement. *Circulation.* 1958;17(5):882–9.
50. Soliman EZ, Cammarata M, Li Y. Explaining the inconsistent associations of PR interval with mortality: The role of P-duration contribution to the length of PR interval. *Heart Rhythm.* 2014;11(1):93–8.
51. Moreira DAR, et al. A relação entre a duração da onda P e intervalo PR identifica pacientes com fibrilação atrial paroxística ao Holter de 24 horas. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105 (Supl.1):5.
52. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-Wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6(2):159–65.
53. Tereshchenko LG, et al. Electrocardiographic deep terminal negativity of the P wave in V(1) and risk of sudden cardiac death: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Heart Assoc.* 2014 Nov 21;3(6):e001387.

54. Enriquez A, et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther.* 2014;32(2):52–6.
55. Liu G, et al. Abnormal P-wave terminal force in lead V1 is associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in prior myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2013;28(6):690–5.
56. O’Neal WT, et al. The association of the QT interval with atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(9):743–50.
57. Mandyam MC, et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(10):1562–8.
58. Prenner SB, et al. Repolarization heterogeneity: Beyond the QT interval. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):e003607.
59. Nielsen JB, et al. J-Shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(25):2557–64.
60. Wolk R, et al. Left ventricular hypertrophy increases transepical dispersion of repolarisation in hypertensive patients: a differential effect on QTpeak and QTend dispersion: Electrical dispersion in LVH. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(7):563–9.
61. Yamaguchi M, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci.* 2003;105(6):671–6.
62. Khakpour H, Vaseghi M. Electrocardiographic Tpeak to Tend interval: The short and long of it. *Heart Rhythm.* 2016;13(4):925–6.
63. Roberts JD, et al. Electrocardiographic intervals associated with incident atrial fibrillation: Dissecting the QT interval. *Heart Rhythm.* 2017;14(5):654-660.
64. Simão AF, et al. Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2013;101:(6 Supl.2):1-63.
65. Golcuk E, et al. Usefulness of T_{peak} -T_{end} interval to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: T_{PEAK} -T_{END} interval in ARVC AND RVOT-VT. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(12):1665–70.
66. Park SJ, et al. Heart rate turbulence for predicting new-onset atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):579–85.

67. Amar D, et al. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* outubro de 2003;42(7):1262–8.
68. Kim SH, Jang MJ, Hwang HY. Perioperative beta-blocker for atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(02):133–40.
69. Norhayati MN, et al. Metoprolol for prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(10):e038364.
70. Frost L, et al. Re-evaluation of the role of P-wave duration and morphology as predictors of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J.* 1996;17(7):1065–71.
71. Tsikouris JP, et al. Changes in P-wave dispersion and P-wave duration after open heart surgery are associated with the peak incidence of atrial fibrillation. *Heart Lung.* 2001;30(6):466–71.