



MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - CURSO DE MESTRADO
PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Aluno: José Guilherme Marques Coelho de Medeiros Cazelli

DERIVAÇÃO E VALIDAÇÃO DE ESCORE PREDITIVO DE DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA OBSTRUTIVA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
CIRURGIA VALVAR PRIMÁRIA NO INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA NOS ANOS DE 2001 A 2014

Rio de Janeiro – RJ

2016

Aluno: José Guilherme Marques Coelho de Medeiros Cazelli

DERIVAÇÃO E VALIDAÇÃO DE ESCORE PREDITIVO DE DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA OBSTRUTIVA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
CIRURGIA VALVAR PRIMÁRIA NO INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA NOS ANOS DE 2001 A 2014

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como pré-
requisito à obtenção do título de Mestre
em Ciências Cardiovasculares.

Orientadores: Prof. Dr. Ilan Gottlieb

Dr. Gabriel Cordeiro Camargo

Rio de Janeiro – RJ

2016

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Cazelli, José Guilherme

Derivação e validação de escore preditivo de doença arterial coronariana obstrutiva em pacientes submetidos à cirurgia valvar primária no Instituto Nacional de Cardiologia nos anos de 2001 a 2014. / José Guilherme Marques Coelho de Medeiros Cazelli – Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Cardiologia, 2016.

48 f.

Orientadores: Dr. Ilan Gottlieb e Dr. Gabriel Cordeiro Camargo
Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares)
- Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, 2016

Referências bibliográficas: f. 44-48

1. Doença arterial coronariana. 2. Doenças das valvas cardíacas. 3. Pré-operatório. 4. Angiografia coronariana invasiva. 5. Angiotomografia coronariana.

I. Título.

Aluno: José Guilherme Marques Coelho de Medeiros Cazelli

DERIVAÇÃO E VALIDAÇÃO DE ESCORE PREDITIVO DE DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA OBSTRUTIVA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
CIRURGIA VALVAR PRIMÁRIA NO INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA NOS ANOS DE 2001 A 2014

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como pré-
requisito à obtenção do título de Mestre
em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em:

Dra. Andrea Rocha De Lorenzo, Doutora em Medicina (Cardiologia), Instituto
Nacional de Cardiologia

Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi, Doutor em Ciências Médicas, Instituto
Nacional de Cardiologia

Dr. Dany David Kruczan, Doutor em Medicina (Cardiologia), Instituto Estadual
de Cardiologia Aloysio de Castro

Orientadores: Prof. Dr. Ilan Gottlieb

Dr. Gabriel Cordeiro Camargo

Rio de Janeiro – RJ

2016

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cibele Cazelli e Deverson Cazelli, que sempre se dedicaram e incentivaram a nossa formação.

Ao meu amor, Helena Zbyszynski, que mesmo na adversidade de tempo e distância me apoiou e incentivou.

Aos meus irmãos Fernanda Cazelli e João Vitor Cazelli, companheiros.

Aos meus orientadores Ilan Gottlieb e Gabriel Camargo pelas oportunidades em minha formação e por compartilharem tempo e conhecimento, com tanto prazer e brilhantismo.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Nacional de Cardiologia e seus funcionários, professores, staffs, mestrandos, residentes, pós-graduandos e pacientes, pelo acolhimento e oportunidades em minha formação.

Aos professores Andrea Lorenzo, Ronaldo Leão e Clério Azevedo pelo incentivo ao mestrado e a imagem cardíaca.

À Dra. Clara Weksler e Dra. Fabiula Schwartz pelo carinho e exemplo na assistência aos valvopatas.

Ao Dr. Danny Kruczan pelo entusiasmo ao abraçar esse projeto e compartilhar seus dados e conhecimentos para enobrecer nosso estudo.

Às queridas Rafaela Nascimento e Anne Mohamad por tornar essa jornada menos árdua.

Aos residentes Juliana Brenande, Saburo Yamamoto, Amanda Barcelos e Cintia Mattoso pela colaboração na coleta de dados.

À Julianny Rafael, amiga de longa data, da graduação ao mestrado.

Aos amigos das residências de clínica médica, cardiologia e imagem cardíaca.

A todos que de alguma forma fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

EPÍGRAFE

“Trabalha e confia”
Jerônimo Monteiro

ABSTRACT

The prevalence of coronary artery disease (CAD) in valvular patients is similar to the present on the general population, with a common association with traditional risk factors and yet the search for obstructive CAD is more aggressive in preoperative valvulopathies, determining invasive coronary angiography (ICA) to virtually all adult patients, since it is believed that myocardial revascularization surgery should be associated with valve replacement.

Objectives: To evaluate the prevalence and factors associated with obstructive CAD in adult patients candidates for primary valve surgery between 2001 and 2014 at the National Institute of Cardiology and thus derive and validate a predictive obstructive CAD score.

Methodology: Cross-sectional study evaluating patients with indication for acquired valve surgery. 712 valvopathic patients submitted to ICA were included in the 12 months prior to surgery.

Results: The prevalence of obstructive CAD was 20%. A predictive model of obstructive CAD was created from multivariate logistic regression, using the variables age, chest pain, family history of CAD, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking and male sex. The model showed excellent correlation and calibration ($R^2 = 0.98$), as well as excellent accuracy (ROC 0.848, 95% CI 0.817 - 0.879) and validation in a different valve population (ROC 0.877, 95% CI 0.830-0.923).

Conclusions: It is possible to estimate obstructive CAD from clinical data with high accuracy, which may allow the establishment of preoperative strategies according to the individual pre-test probability, avoiding the indiscriminate indication of unnecessary and invasive procedures, especially in groups with a lower probability of obstructive disease.

Key words: Coronary artery disease, heart valve disease, invasive coronary angiography, pre-operative, coronary computed tomography angiography.

RESUMO

A prevalência de doença arterial coronariana (DAC) nos pacientes valvares é semelhante à da população geral, com associação usual aos fatores de risco tradicionais e ainda assim, a busca por DAC obstrutiva é mais agressiva nos valvulopatas em pré-operatório, determinando a angiografia coronariana invasiva (ACI) a praticamente todos os pacientes adultos, uma vez que acredita-se que a cirurgia de revascularização miocárdica deva ser associada à troca valvar.

Objetivos: avaliar a prevalência e identificar fatores associados a DAC obstrutiva em pacientes adultos candidatos à cirurgia cardíaca primariamente valvar entre os anos de 2001 a 2014 no Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e elaborar um modelo preditivo de DAC obstrutiva, através de escore derivado de análise multivariada. A partir da estimativa da probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva, espera-se melhor estratégia pré-operatória para cada paciente.

Métodos: Estudo transversal, avaliando 2.898 pacientes com indicação de cirurgia cardíaca por qualquer etiologia. Destes, foram estudados 712 pacientes valvopatas submetidos à ACI nos 12 meses anteriores à cirurgia.

Resultados: A prevalência de DAC obstrutiva foi de 20%. Um modelo preditivo de DAC obstrutiva foi criado a partir de regressão logística multivariada, utilizando as variáveis idade, dor torácica, história familiar de DAC, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, dislipidemia, tabagismo e sexo masculino. O modelo demonstrou excelente correlação e calibração ($R^2=0,98$), além de ótima acurácia (ROC de 0,848; IC 95% 0,817 – 0,879) e validação em diferente população valvar (ROC de 0,877; IC95%: 0,830 - 0,923).

Conclusões: É possível estimar DAC obstrutiva a partir de dados clínicos com elevada acurácia, o que pode vir a permitir estabelecer estratégias pré-operatórias de acordo com a probabilidade pré-teste individual, evitando a indicação indiscriminada de procedimentos desnecessários e invasivos, principalmente nos grupos de menor probabilidade de doença obstrutiva.

Palavras-chave: Doença arterial coronariana, doenças das valvas cardíacas, angiografia coronariana invasiva, pré-operatório, angiotomografia coronariana.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Seleção dos pacientes para o estudo.....	28
Tabela 1 - Características clínicas da população e por subgrupo sem e com DAC obstrutiva	29
Figura 2 - Prevalência de DAC obstrutiva por sexo e faixa etária	30
Tabela 2 - Análise univariada dos fatores de risco para DAC obstrutiva	31
Tabela 3 - Análise multivariada dos fatores de risco para DAC obstrutiva	32
Tabela 4 - Escore aditivo simplificado de predição de DAC obstrutiva.....	33
Tabela 5 - Prevalência de DAC obstrutiva por categorias de probabilidade pré-teste estimada	34
Figura 3 - Calibração do modelo preditivo.	35
Figura 4 - Comparação da curva ROC nos modelos logístico e aditivo simples na coorte derivação.....	36
Tabela 6 - Características clínicas da coorte validação.....	37
Figura 5 - Comparação da curva ROC nos modelos logístico e aditivo simples na coorte validação.....	38
Figura 6 - Calculadora de probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva em pacientes valvares.....	42
Figura 7 - Estratégia pré-operatória de acordo com a utilização do escore aditivo simples e probabilidade pré-teste estimada.	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DAC	Doença arterial coronariana
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
ACI	Angiografia coronariana invasiva
VE	Ventrículo esquerdo
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology / American Heart Association</i>
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
CRM	Cirurgia de revascularização
CRV	Cirurgia de reparo valvar
TCE	Tronco da coronária esquerda
ATCC	Angiotomografia computadorizada de artérias coronárias
OR	<i>Odds ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Prevalência de doença arterial coronariana nos pacientes com doença valvar cardíaca	13
1.2 Diagnóstico de doença arterial coronariana em pacientes com doença valvar cardíaca	16
1.3 Preditores e escores de probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana nos pacientes com doença valvar cardíaca	19
1.4 Tratamento de doença arterial coronariana em pacientes com doença valvar cardíaca	21
2 JUSTIFICATIVA	23
3 OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo primário.....	24
3.2 Objetivo secundário	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1 Seleção de pacientes	25
4.2 Critérios de inclusão	25
4.3 Coleta de dados	25
4.4 Critérios de exclusão	26
4.5 Análise estatística	26
4.6 Validação do escore	27
5 RESULTADOS	29
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÕES	46
8 PERSPECTIVAS FUTURAS	46
9 REFERÊNCIAS	47

1. INTRODUÇÃO

1.1 Prevalência de doença arterial coronariana nos pacientes com doença valvar cardíaca

A prevalência de doença arterial coronariana (DAC) nos pacientes valvares é semelhante à da população geral, com associação usual aos fatores de risco tradicionais. Esses achados são descritos desde a época em que os estudos se concentravam em necropsias e a prevalência de DAC obstrutiva nos óbitos de valvulopatas submetidos à cirurgia de reparo valvar (CRV) foi de 13%, com frequência crescente entre os mais velhos (Coleman and Soloff 1970).

Após a incorporação da ACl na prática clínica, diversas séries foram publicadas com diferentes prevalências de DAC nos pacientes valvares, variando principalmente de acordo com o nível de desenvolvimento da região de estudo, etiologia da valvopatia, válvula acometida, idade média da população e presença de fatores de risco associados.

A doença coronariana em pacientes com valvopatia é associada aos fatores de risco tradicionais: idade, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes *mellitus*, obesidade, tabagismo, dentre outros. A prevalência de DAC obstrutiva é baixa (inferior a 5%) em pacientes jovens e sem fatores de risco (Ramsdale et al. 1984; Sampaio et al. 2008).

Assim como na população geral, a prevalência de DAC aumenta de acordo com a idade da população estudada. Carstens e cols. corroboram com esses achados e apesar de prevalência global de DAC de 28,9% dentre 478 pacientes valvulopatas, nenhum caso de DAC grave foi encontrado em pacientes menores de 40 anos e entre 40 e 49 anos a prevalência foi de 3% (Carstens et al. 1986).

Estudos em diferentes populações correlacionam menor prevalência de DAC em populações mais jovens. Em um estudo chileno com 111 pacientes valvares, DAC obstrutiva foi observada a partir dos 55 anos (Meruane et al. 1989). Na Índia, estudo com 326 pacientes, apenas 3% de prevalência de DAC

obstrutiva foi observada em pacientes abaixo de 50 anos (Gupta et al. 1990). Um estudo espanhol, com 511 pacientes, a prevalência de DAC obstrutiva foi de 20,3%, sendo inferior a 5% nos menores de 60 anos sem angina ou fatores de risco (José et al. 1997).

A angina é o principal sintoma na DAC, porém em valvulopatias, essa manifestação também pode ter outras causas como a hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), o aumento do estresse na parede ventricular, a hipertrofia ventricular com isquemia subendocárdica e a hipertrofia ventricular direita, tornando-a menos específica que na população geral (Tarasoutchi et al. 2011). Ainda assim a angina é um determinante de DAC, com estudos demonstrando sensibilidade de 78% e especificidade 82% (Vincens et al. 1995).

No passado era comum a associação de DAC obstrutiva com a válvula acometida, principalmente aórtica, mas já é sabido que as crescentes faixas etárias acompanham a maior prevalência de DAC, independente da válvula (Chobadi et al. 1989; Lin et al. 2001). Pacientes mais idosos tendem a ter mais valvopatia degenerativa aórtica, mas não há diferença de DAC entre os pacientes com acometimento aórtico ou mitral na mesma faixa etária (Lappé et al. 2015).

A epidemiologia da doença cardíaca valvular é heterogênea e mudou drasticamente nas últimas décadas em diversos países. Em todo o mundo, a cardiopatia reumática era a principal causa de doença valvular até a metade do século 20, e após a difusão de antibióticos e melhor acesso aos cuidados de saúde, houve uma redução substancial na incidência dessa valvulopatia inflamatória nos países desenvolvidos (Soler-Soler and Galve 2000). Estima-se que a prevalência atual de valvulopatia reumática seja de 2,5% nos EUA e Canadá e de 22% na Europa (lung and Vahanian 2014). Ao mesmo tempo, com aumento da expectativa de vida, a prevalência de doenças cardíacas relacionadas a idade aumentaram e a valvulopatia degenerativa figura como a doença valvular mais comum em países desenvolvidos (Ribeiro et al. 2012).

Nos Estados Unidos, avalia-se que 2,5% da população geral, 8,5% dos com idade entre 65 a 74 anos e 13,2% dos maiores de 75 anos de idade,

tenham doença valvular moderada a grave (Nkomo et al. 2006).

Esse perfil populacional com maior média de idade e conseqüentemente mais doenças crônicas e fatores de risco ateroscleróticos associados, aumentam a prevalência de doença arterial coronariana, que nos paciente valvares americanos e anglo-saxônicos variam de 20-40% (JA Fournier 1990; Enriquez-Sarano et al. 1996).

Países em desenvolvimento ainda tem como principal causa de doença valvular, a cardiopatia reumática (lung and Vahanian 2011). Estima-se que 79% dos pacientes com valvulopatia reumática vivam nesses países (Carapetis et al. 2005).

A valvulopatia reumática acomete geralmente indivíduos mais jovens, com menos fatores de risco ateroscleróticos e conseqüentemente uma menor prevalência de doença coronariana obstrutiva.

Estudos brasileiros destacam a importância de se particularizar as estratégias pré-operatórias com base nas características demográficas e epidemiológicas de sua população. Sampaio e cols. encontraram média de idade de 43,7 anos entre os 3736 pacientes encaminhados para CRV e uma prevalência de DAC obstrutiva de 3,42%, números inferiores aos de outros estudos, porém com população mais jovem que os demais (Sampaio et al. 2008). Kruczan e cols. em estudo realizado no Rio de Janeiro, demonstraram prevalência de DAC obstrutiva de 15,9% entre 294 pacientes com média de idade de 56 anos, sendo 6% nos menores de 50 anos e 28% nos com 50 anos ou mais. DAC obstrutiva foi observada em 4% no grupo de pacientes reumáticos com média de idade de 50,5 anos e 33% de prevalência no grupo de pacientes não-reumáticos com média de 63,6 anos. Os autores destacaram que mais importante que a etiologia da valvulopatia, são as características da população que a compõe, uma vez que a etiologia reumática não demonstrou ser determinante na menor prevalência de DAC obstrutiva, e sim suas outras características clínicas e demográficas, como menor média de idade, menos fatores de risco aterosclerótico e a maioria do sexo feminino (Kruczan et al. 2008).

Em outro estudo brasileiro, Ribeiro e cols. avaliaram os dados populacionais de 491 pacientes submetidos a cirurgia valvar e 60,3% tinham valvulopatia reumática com média de idade de 37 anos e apenas 15,3% apresentavam valvulopatia degenerativa com uma média de idade de 69 anos. A mortalidade intra-hospitalar após o procedimento foi de 11,9% (Ribeiro et al. 2012).

Devido o comportamento regional das valvulopatias são necessárias estratégias pré-operatórias particularizadas com as características epidemiológicas e demográficas da população de interesse, ao invés de utilizarmos dados da literatura de diferentes perfis populacionais para desenvolver nossas estratégias.

1.2 Diagnóstico de doença arterial coronariana em pacientes com doença valvar cardíaca

As diretrizes de valvopatias sugerem que pelo impacto da DAC não tratada no perioperatório e na sobrevida no pós-operatório, é de fundamental importância o seu diagnóstico (Tarasoutchi et al. 2011) e que uma estratégia mais agressiva com utilização direta de um teste invasivo se justifica pelo conhecimento da anatomia coronária na estratificação de risco e determinação sobre a revascularização miocárdica concomitante quando necessária (Vahanian et al. 2013).

Testes funcionais não invasivos apresentam limitado valor diagnóstico e não são recomendados para o diagnóstico de DAC em pacientes com valvulopatia (Vahanian et al. 2013), principalmente nos valvulopatas graves, os mais direcionados ao tratamento cirúrgico. Anormalidades de perfusão induzidas pelo esforço ou estresse farmacológico assim como alterações regionais da contratilidade ventricular em repouso ou com exercício não são marcadores específicos de DAC em pacientes portadores de doença valvar (Kupari et al. 1992).

Nas diretrizes do *American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA)* e da *European Society of Cardiology (ESC)* (recomendação classe I com nível de evidencia C), a ACI pré-operatória é indicada em pacientes com doença valvular cardíaca grave e qualquer um dos seguintes: história de doença arterial coronariana; com suspeita de isquemia miocárdica, seja por dor precordial ou testes não-invasivos alterados; disfunção sistólica do VE; homens com idade superior a 40 anos e mulheres na pós-menopausa; um ou mais fator de risco cardiovascular. A ACI pode ser omitida em pacientes jovens sem fatores de risco para DAC (homens menores de 40 anos e mulheres na pré-menopausa) e em raras circunstâncias, quando seu risco supere benefícios, por exemplo, na dissecação de aorta, presença de grande vegetação aórtica na frente dos óstios coronários ou na trombose de prótese evoluindo com instabilidade hemodinâmica do paciente (Vahanian et al. 2013; Nishimura et al. 2014).

A diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) é ainda mais rigorosa e indica ACI pré-operatória para qualquer um dos seguintes: Pacientes com idade superior a 35 anos com algum fator de risco para DAC; homens e mulheres com idade acima de 40 e 45 anos, respectivamente, e sem fatores de risco; angina de peito; evidências objetivas de isquemia miocárdica; redução da função do VE; história de DAC; qualquer fator de risco para DAC (recomendação classe I com nível de evidencia C) (Tarasoutchi et al. 2011).

ACI apesar de ser padrão ouro para diagnóstico de lesões obstrutivas, é um método invasivo não isento de complicações, incluindo óbito, eventos vasculares (sangramentos, hematomas e oclusões arteriais), neurológicos (isquêmicos e hemorrágicos) e cardíacas (arritmias, perfurações, dissecações, revascularizações, infartos, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico) (Chandrasekar et al. 2001; West et al. 2006; Rossato et al. 2007).

Registro abrangendo 85% dos laboratórios de hemodinâmica dos EUA, incluiu 1.091.557 pacientes. As complicações foram observadas em 1,35% (14.736 pacientes), sendo que acidente vascular isquêmico (AVC) esteve presente em 0,17% dos pacientes, qualquer sangramento em 0,49%, complicações vasculares com necessidade de tratamento em 0,15% e

complicações cardíacas (choque cardiogênico, insuficiência cardíaca e tamponamento) em 0,65%. A mortalidade intra-hospitalar relacionada ao procedimento foi de 0,72% (Dehmer et al. 2012).

Em estudo brasileiro com 1916 pacientes, foram relatadas 190 (10,4%) complicações em 175 pacientes (Rossato et al. 2007).

Além das complicações, o alto custo do método e a indisponibilidade em muitos centros podem atrasar ou mesmo inviabilizar o tratamento valvar em nosso meio.

Na diretriz do *ACC/AHA*, a mais recente das três diretrizes citadas, a angiotomografia computadorizada de artérias coronárias (ATCC) é sugerida para pacientes com baixa ou intermédia probabilidade pré-teste de DAC (recomendação classe IIa com nível de evidencia C) pelo seu alto valor preditivo negativo na exclusão de DAC obstrutiva (Nishimura et al. 2014).

Uma metanálise recente com 1107 pacientes e 12851 segmentos coronarianos avaliados, destacou a ATCC como uma alternativa segura à ACI no pré-operatório de cirurgia valvares, com sensibilidade de 93% (IC95% 86-97%) e razão de verossimilhança negativa de 0,07 (IC95% 0,04 – 0,16) (Opolski et al. 2016).

Um grande estudo norte-americano com 5360 pacientes em pré-operatório de CRV previu uma redução significativa de custos caso a ATCC tivesse sido realizadas nos pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou intermediária, uma vez que 28% da sua coorte não precisaria do ACI, considerando uma taxa de crossover inferior a 3% nos casos de ATCC positiva (Lappé et al. 2015).

Em 2012 um estudo europeu avaliou a custo-efetividade utilizando as duas estratégias de exclusão de DAC em 490 pacientes em pré-operatório de cirurgias cardíacas não coronarianas: à partir da ACI e ATCC. A estratégia inicial com ATCC pré-operatória, representou não só uma alternativa de diagnóstico mais confortável para o paciente, mas também mais econômica do que a estratégia invasiva convencional. Produziu uma economia de 411 € por

paciente, bem como o benefício de se evitar 17 complicações incluindo morte, pela ACI (Catalán et al. 2013). O estudo baseou-se nos custos dos exames, nas taxas de complicações e acurácia da ATCC.

A estratificação de doença coronariana obstrutiva baseada nas indicações atuais, não parece ser a melhor estratégia em nossa população. São necessárias utilização de ferramentas capazes de estimar a probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva, selecionando melhor os pacientes que se beneficiarão de diferentes estratégias pré-operatórias de acordo com sua categoria estimada, reservando as estratégias invasivas ao grupo de maior probabilidade.

1.3 Preditores e escores de probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana nos pacientes com doença valvar cardíaca

As diretrizes vigentes recomendam que na população geral, a DAC seja estratificada com base nos sintomas e na sua probabilidade pré-teste calculada, e apenas os pacientes com alta probabilidade, sem resposta ao tratamento clínico ou com testes alterados, sejam referenciados à estratificação invasiva, estando a maioria dos pacientes, com baixa ou intermediária probabilidade pré-teste, aptos aos testes não invasivos (Cesar et al. 2014). Em pacientes com doença valvar não há ferramentas que estime essa probabilidade para que sejam utilizadas na prática clínica rotineira, a fim de direcionar melhor o pré-operatório.

Alguns escores derivados de modelos logísticos, de acordo com a população estudada, foram criados para melhorar o processo de seleção dos pacientes levados à ACI pré-operatória, que atualmente esbarra na considerável limitação das diretrizes vigentes, a baixa especificidade (1%).

O modelo de predição de DAC obstrutiva com maior população e sem distinção da etiologia ou válvula acometida, foi elaborado a partir de amostra com 5360 pacientes candidatos a CRV em instituição americana. Os autores elaboraram um escore de probabilidade pré-teste a fim de encaminhar

pacientes do grupo de baixa e intermediária probabilidades para ATCC, conforme sugerido pela diretriz da AHA/ACC. Foram utilizadas apenas os fatores de risco estatisticamente significativos na sua análise multivariada. Sintomas não foram incluídos no estudo. Idade, sexo masculino, diabetes mellitus, disfunção renal, dislipidemia e história familiar de DAC foram pontuados. A área sob a curva ROC do modelo simples aditivo foi de 0,766 (IC 95% 0,750 – 0,783) em sua coorte de derivação para predição de DAC obstrutiva. Esse modelo não foi validado em outra população. Apesar disso, os autores concluíram que um terço dos pacientes não precisariam da ACl após aplicação do escore (Lappé et al. 2015).

Lim e cols. derivaram um escore em população inglesa de pacientes direcionados a CRV de etiologia predominantemente degenerativa, com base nos fatores de risco tradicionais e alterações isquêmicas no eletrocardiograma, alcançando bom desempenho de predição de DAC obstrutiva, com área sob a curva ROC de 0,78 (IC 95% 0,73 – 0,84) no modelo simples aditivo e 0,80 (IC 95% 0,74 – 0,85) em modelo logístico, apenas em sua coorte de derivação (Lim et al. 2005).

Em outro modelo utilizando 100% de sensibilidade e 5% de especificidade, seguindo as recomendações da AHA/ACC para estratificação invasiva, Lim e cols. testaram os modelos logístico e simples aditivo para prever DAC, com áreas semelhantes sob a curva ROC de 0,91 apenas na sua coorte de derivação. Esses pacientes tinham valvulopatia regurgitativa mitral, sendo 83% degenerativa (Lim et al. 2003).

Outros dois escores derivados de dados de prevalência de DAC em população reumática chinesa foram testados. Li e cols. desenvolveram um escore em pacientes com acometimento mitral com área sob curva ROC de 0,83 (IC 95% 0,81 – 0,87) para predição de DAC obstrutiva utilizando modelo simples aditivo e 0,84 (IC 95% 0,81 – 0,87) no modelo logístico em sua coorte de derivação (Li et al. 2012). Utilizaram como preditores: idade, sexo masculino, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, história familiar e angina. Yan e cols. desenvolveram escore em pacientes com acometimento aórtico com área sob curva ROC de 0,94 (IC 95% 0,91 – 0,97) na predição de DAC

obstrutiva, tanto para o modelo logístico quanto para o modelo simples aditivo, testado apenas na sua população (Yan et al. 2012). Tiveram como preditores significativos: idade, hipertensão, diabetes mellitus e angina.

Esses escores foram capazes de estimar a prevalência de DAC obstrutiva numa população específica e a maioria apenas numa forma de acometimento valvar, restringindo a sua utilização. O fato desses estudos não possuírem validação em outra população, também diminui o impacto na incorporação do escore à prática clínica.

1.4 Tratamento de doença arterial coronariana em pacientes com doença valvar cardíaca

Apesar do foco desse estudo ser o período pré-operatório da cirurgia valvar e a prevalência de doença coronariana, devemos considerar que não existem estudos randomizados que comprovem o real benefício da cirurgia valvar combinada com a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em pacientes com valvulopatia e DAC obstrutiva. As recomendações das diretrizes possuem nível de evidência C, baseados em series de caos, opiniões de especialistas e dados de outros consensos.

A cirurgia combinada de reparo valvar com CRM é indicada pelas diretrizes da SBC e ESC (recomendação classe I com nível de evidência C) (Tarasoutchi et al. 2011; Vahanian et al. 2013) e da AHA/ACC (recomendação classe IIa com nível de evidência C) (Nishimura et al. 2014) na presença de DAC obstrutiva com estenose luminal superior a 70% nos vasos epicárdicos e superior a 50% no TCE. O *guideline* da ESC também considera cirurgia combinada nos pacientes com estenose acima de 50% dos principais vasos epicárdicos (recomendação classe IIa com nível de evidência C) com menor grau de recomendação (Vahanian et al. 2013).

Há divergência na literatura a respeito do benefício da cirurgia cardíaca combinada. Autores sugerem que pacientes com DAC obstrutiva sejam submetidos a cirurgia combinada devido a redução das taxas de infarto agudo

do miocárdio perioperatório e mortalidade tardia quando comparado com pacientes coronariopatas não submetidos à CRM simultânea (Vahanian et al. 2013; Nishimura et al. 2014). Apesar disso, outros estudos não mostraram diferenças significativas na mortalidade, e até um pior prognóstico a curto prazo (Dell'Amore et al. 2012), enquanto outros sugerem melhora apenas de sintomas no pós-operatório (Bonow et al. 1981). Redução da mortalidade foram sugeridos em cirurgias combinadas da válvula aórtica (Thalji et al. 2015). Há ainda os que se baseiam na premissa de que uma reoperação futura aumentaria ainda mais a mortalidade, justificando fazê-las num mesmo ato.

Em revisão sobre mortalidade de cirurgias cardíacas de um grande centro brasileiro com 71.305 operações cardiovasculares, a mortalidade global em cirurgias eletivas foi de 4,9%, sendo de 4,8% nas cirurgias de revascularização miocárdica e 8,5% em cirurgias de reparo valvar (Lisboa et al. 2010). Números das cirurgias combinadas não foram divulgados, mas é provável que sejam ainda maiores pelo risco agregado. Dados de outro hospital terciário brasileiro apontam que a mortalidade hospitalar da cirurgia combinada foi de 42,3%, 3 vezes superior a mortalidade da CRV isolada (Monteiro and Moreira 2015). Na literatura a mortalidade intra-hospitalar da cirurgia combinada varia de 5,9 a 50% (Bueno et al. 1997).

Embora a cirurgia de revascularização deva ser combinada com a cirurgia de reparo valvar, sempre que exista evidências de lesões obstrutivas, não está claramente estabelecido que isso influa de maneira significativa no prognóstico dos pacientes e são infrequentes as complicações isquêmicas nos que não foram revascularizados durante o reparo valvar (Bonow et al. 1981; JA Fournier 1990).

Na ausência de evidências de ensaios clínicos randomizados, a decisão de intervir em um paciente com valvulopatia depende de uma análise individual do risco-benefício visando melhor prognóstico com a intervenção, quando comparado com a história natural da doença (Vahanian et al. 2013).

2. JUSTIFICATIVA

O presente estudo foi idealizado a partir da constatação da longa jornada percorrida pelos pacientes com doença valvar que necessitam de tratamento cirúrgico atendidos no Instituto Nacional de Cardiologia no Rio de Janeiro (INC).

Em busca da realização de um pré-operatório idealizado por nossas diretrizes, o tempo transcorrido desde o primeiro contato ambulatorial do paciente até a cirurgia de reparo valvar, pode vir a ser um empecilho que até mesmo inviabilize o tratamento adequado.

Um dos fatores que atrasam o tratamento proposto é a necessidade do diagnóstico ou exclusão da doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva por meio da angiografia coronariana invasiva (ACI) pré-operatória, indicada para praticamente todos os pacientes adultos, segundo as recomendações da Diretriz Brasileira de Valvulopatias (Tarasoutchi et al. 2011).

As indicações de ACI possuem o nível de evidência C, baseados em estudos que incluem séries de casos e/ou opinião de especialistas e/ou dados de consensos, sendo necessárias evidências mais objetivas baseadas na identificação clínica de fatores preditivos de DAC em nossa população.

A ACI é procedimento invasivo de alto custo e com morbi-mortalidade amplamente documentada. É premente o desenvolvimento de ferramentas capazes de estimar a probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva, como é feito na população geral, selecionando melhor os pacientes que se beneficiarão de cada tipo de estratégia pré-operatória, evitando assim a indicação indiscriminada de procedimentos desnecessários e invasivos, principalmente nos grupos de menor probabilidade clínica de doença obstrutiva.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primário

Construir escore preditivo de doença arterial coronariana obstrutiva em pacientes adultos candidatos a cirurgia cardíaca primariamente valvar e com indicação de cateterismo cardíaco.

3.2. Objetivo secundário

Validação desse escore em uma coorte independente de pacientes de outra instituição terciária de referência.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Seleção de pacientes.

A população estudada é composta por pacientes adultos provenientes do setor orovalvar do Instituto Nacional de Cardiologia que foram submetidos a cirurgia de troca ou reparo valvar por valvulopatia primária adquirida. Foram identificados 2898 pacientes operados entre os anos de 2001 a 2014.

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes maiores de 18 anos com valvulopatia primária adquirida, submetidos a cirurgia valvar no período referido, e que apresentavam em seus registros laudo de coronariografia invasiva nos 12 meses anteriores à cirurgia.

4.3 Coleta de dados.

Os dados foram obtidos retrospectivamente a partir da revisão de prontuários e corresponderam as seguintes variáveis: idade, sexo, dor precordial, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, dislipidemia, história familiar de DAC, tabagismo, tipo de cirurgia realizada e válvula acometida.

DAC obstrutiva foi definida como obstrução luminal superior a 50% no tronco da coronária esquerda (TCE) e obstrução superior a 70% nos demais principais vasos epicárdicos, pela ACI pré-operatória, seguindo as recomendações da Diretriz Brasileira de Valvulopatias (Tarasoutchi et al. 2011).

Em nosso estudo dicotomizamos os sintomas em dor precordial e ausência de dor precordial. Dor precordial é a presença da angina atípica ou típica, segundo classificação da Diretriz brasileira de doença coronária crônica (Cesar et al. 2014), que representa duas ou três características a seguir: desconforto ou dor retroesternal; desencadeada pelo exercício ou estresse

emocional; aliviada com o repouso ou uso de nitroglicerina. Definimos ausência de dor precordial quando o paciente apresenta apenas uma das características supracitadas (dor torácica não cardíaca) ou nenhuma (assintomático).

As definições dos fatores de risco foram estabelecidas pelos médicos responsáveis pelo preenchimento dos registros de cada paciente, seguindo o seu julgamento clínico e classificações vigentes no período.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não apresentaram em seus registros os dados clínicos completos para o estudo.

4.5 Análise estatística

Para a análise estatística, utilizou-se o programa SPSS 22.0 para Mac (SPSS Inc., Estados Unidos).

As variáveis categóricas foram descritas por sua frequência e comparadas através do teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram descritas através da média e desvio padrão e comparadas através do teste t de Student. Diferenças com valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

Foram avaliadas as variáveis associadas ao desfecho de DAC obstrutiva utilizando regressão logística univariada e multivariada. Foram incluídas na análise multivariada, os fatores de risco tradicionalmente ligados a DAC e as variáveis que na análise univariada apresentaram associação com DAC obstrutiva. O modelo final foi composto pelas variáveis com associação estatisticamente significativa no modelo multivariado e pelas variáveis já historicamente associadas a DAC.

Para testar a calibração do modelo na coorte derivação, foi aplicada regressão linear correlacionando a probabilidade pré-teste média estimada (agrupando os pacientes em decis de probabilidade crescente de DAC obstrutiva) com a prevalência observada.

A acurácia preditiva para DAC obstrutiva do modelo tanto na coorte derivação quanto na validação, foi testada através da construção da curva ROC e avaliação da área sob a curva.

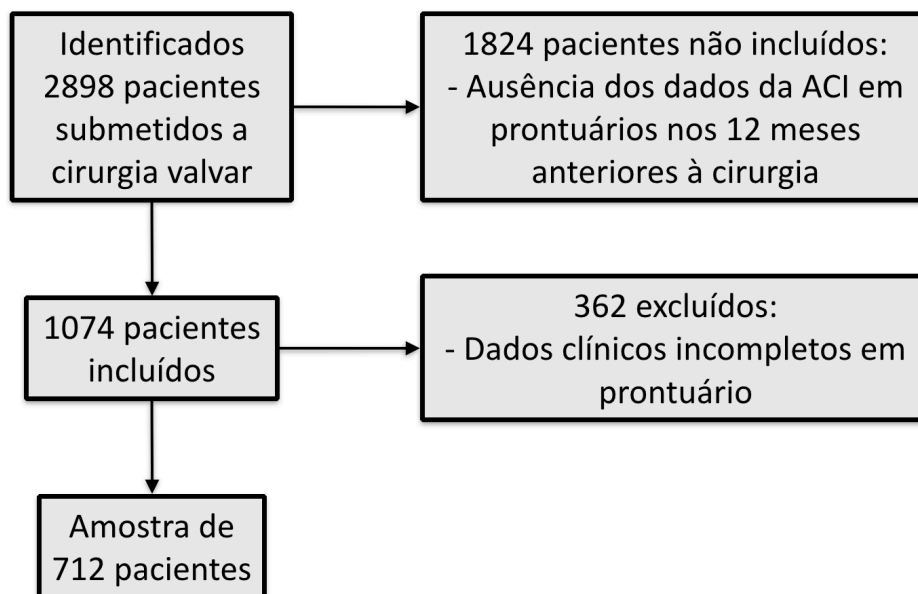
4.5 Validação do score

A validação do score foi realizada em uma amostra independente (coorte validação) com 294 pacientes adultos, com valvulopatia primária e candidatos à CRV no período de 1999 a 2005, de uma outra instituição terciária de referência em cirurgias cardíacas e que apresentavam dados clínicos e angiográficos pré-operatórios elegíveis ao estudo.

5. RESULTADOS

Um total de 2898 cirurgias valvares primárias adquiridas em adultos foram registradas no período de 2000 a 2014, e destes, 1074 pacientes foram incluídos no estudo por apresentarem dados da ACI nos 12 meses anteriores à cirurgia e 362 foram excluídos por dados clínicos incompletos descritos no registro hospitalar, conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1 – Seleção dos pacientes para o estudo.



A prevalência de DAC obstrutiva dentre os pacientes valvares com ACI no pré-operatório foi de 20% (145 pacientes).

Dos 712 pacientes do estudo, 330 (46%) eram homens, 382 (54%) mulheres, a média de idade foi de 58 anos ($\pm 12,5$) e 145 (20%) apresentaram DAC obstrutiva. Dor precordial esteve presente em 165 (23%) pacientes. Cirurgia de reparo aórtico foi realizado em 291 (41%) pacientes e de reparo mitral em 302 (42%). Duplo reparo aórtico-mitral ocorreu em 109 (15%) pacientes e cirurgia combinada de revascularização miocárdica e reparo valvar em 139 (20%).

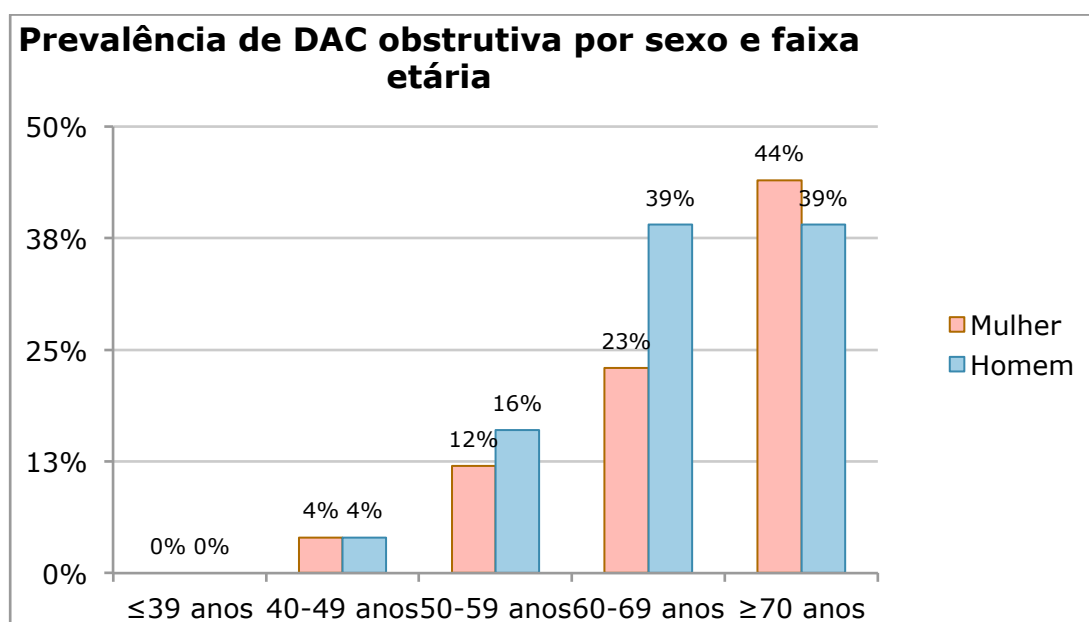
A prevalência de fatores de risco cardiovasculares, da válvula acometida e de DAC obstrutiva estão representadas na tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas da população e por subgrupo sem e com DAC obstrutiva

Tabela 1 - Características clínicas da população e por subgrupo sem DAC e com DAC obstrutiva				
	Coorte	Sem DAC	Com DAC	p valor
Variáveis	n = 712	n = 567 (80%)	n = 145 (20%)	-
Idade	58 (± 12)	55 (± 12)	66 (± 8)	< 0.001
Sexo Masculino	330 (46%)	250 (44%)	80 (56%)	0.017
Diabetes Melittus	96 (13%)	55 (13%)	41 (28%)	< 0.001
Hipertensão Arterial	493 (69%)	366 (65%)	127 (88%)	< 0.001
Dislipidemia	338 (47%)	239 (42%)	99 (68%)	< 0.001
História familiar DAC	122 (17%)	74 (13%)	48 (33%)	< 0.001
Tabagismo	240 (34%)	177 (31%)	63 (43%)	0.005
Dor precordial	165 (23%)	85 (15%)	80 (55%)	< 0.001
Acometimento Aórtico	291 (41%)	206 (36%)	85 (59%)	< 0.001
Acometimento Mitral	302 (42%)	249 (44%)	53 (37%)	0.109
Acometimento Aórtico e Mitral	109 (15%)	102 (18%)	7 (5%)	< 0.001
Revascularização Miocárdica	139 (20%)	17 (3%)	122 (84%)	< 0.001

Os pacientes com DAC obstrutiva eram mais velhos, demonstraram maior prevalência de dor precordial e de fatores de risco tradicionais, como a hipertensão arterial, o diabetes melittus, a dislipidemia, a história de tabagismo e a história familiar de doença arterial coronariana, em comparação com os pacientes sem DAC obstrutiva. Também apresentaram maior acometimento da válvula aórtica comparado à mitral. Houve uma maior tendência de DAC obstrutiva no sexo masculino comparado ao feminino, conforme demonstrada na figura 2.

Figura 2 – Prevalência de DAC obstrutiva por sexo e faixa etária.



Na análise univariada, dor precordial teve forte associação com DAC obstrutiva com *odds ratio* (OR) de 6,9 (IC 95%: 4,67-10,4 p<0,001), além dos fatores de risco tradicionais e a idade. Acometimento mitral não apresentou associação com DAC conforme representado na tabela 2.

Tabela 2 - Análise univariada dos fatores de risco para DAC obstrutiva

Tabela 2 - Análise univariada dos fatores de risco para DAC obstrutiva		
Variáveis	Odds Ratio (IC de 95%)	p
Idade	1,08 (1,06 - 1,10)	< 0.001
Sexo masculino	1,56 (1,08 - 2,25)	0,17
Hipertensão arterial	3,87 (2,29 - 6,53)	< 0.001
Diabetes Mellitus	3,67 (2,32 - 5,79)	< 0.001
Dislipidemia	2,95 (2,0 - 4,35)	< 0.001
Tabagismo	1,69 (1,16 - 2,45)	0.006
História familiar	3,29 (2,15 - 5,03)	< 0.001
Dor precordial	6,97 (4,67 - 10,41)	< 0.001
Acometimento valvar aórtico	2,48 (1,71 - 2,60)	< 0.001
Acometimento valvar mitral	0,73 (0,50 - 1,07)	0.110

Na análise multivariada, foram mantidas as variáveis que na análise univariada apresentaram associação com DAC obstrutiva, como fatores de risco ateroscleróticos tradicionais: idade, sexo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, história familiar e história de tabagismo; além do acometimento aórtico que apresentou significância estatística. Idade ($p < 0,001$), história familiar de DAC ($p < 0,001$) e angina ($p < 0,001$) foram preditores independentes de lesão coronariana obstrutiva. Acometimento aórtico não apresentou associação relevante após ajuste pelos demais fatores de risco. A análise multivariada é representada na tabela 3.

Tabela 3 - Análise multivariada dos fatores de risco para DAC obstrutiva

Tabela 3 - Análise multivariada dos fatores de risco para DAC obstrutiva		
Variáveis	Odds Ratio (IC de 95%)	p
Idade	1,06 (1,04 - 1,09)	< 0,001
Sexo masculino	1,29 (0,83 - 2,01)	0,255
Dor precordial	3,83 (2,44 - 6,01)	< 0,001
História familiar	2,42 (1,46 - 3,99)	0,001
Dislipidemia	1,56 (0,99 - 2,44)	0,051
Tabagismo	1,34 (0,85 - 2,11)	0,198
Diabetes Mellitus	1,49 (0,87 - 2,57)	0,142
Hipertensão arterial	1,44 (0,79 - 2,62)	0,225
Acometimento valvar aórtico	0,96 (0,60 - 1,53)	0,88

Um modelo logístico preditivo para DAC obstrutiva foi criado a partir do grau de correlação (*betas* da análise multivariada) dos fatores de risco tradicionais, devido sua relevância clínica, além das variáveis preditoras independentes e estatisticamente significativas da regressão multivariada. Os fatores clínicos de risco, mesmo sem significância estatística na análise multivariada, foram forçados dentro do escore preditivo, pela sabida associação fisiopatológica com doença coronariana, e porque após testagem, o escore apresentou melhor performance com esses fatores de risco.

O modelo logístico desenvolvido a partir de regressão logística multivariada é representado pela equação a seguir:

$$\text{Logito (DAC)} = - 6,872 + (0,257 \times \text{sexo masculino}) + (0,066 \times \text{idade}) + (1,344 \times \text{dor precordial}) + (0,369 \times \text{hipertensão}) + (0,404 \times \text{diabetes}) + (0,445 \times \text{dislipidemia}) + (0,297 \times \text{tabagismo}) + (0,885 \times \text{história familiar DAC})$$

Para facilitar o uso clínico, foi desenvolvido um escore aditivo de pontos, uma simplificação da regressão logística, onde uma pontuação é atribuída ao paciente de acordo com suas características clínicas. Deverá ser acrescido 1 ponto a cada 5 anos de vida completos (a partir da idade zero), 1 ponto a cada fator de risco tradicional (homem, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus e tabagismo), 2 pontos pela história familiar de DAC e 4 pontos pela dor precordial, conforme representado na tabela 4.

Tabela 4 - Escore aditivo simplificado de predição de DAC obstrutiva

Tabela 4 - Escore aditivo simplificado de predição de DAC obstrutiva	
Variável	Escore
Idade	1 ponto a cada 5 anos completos
Sexo masculino	1 ponto
Hipertensão arterial	1 ponto
Diabetes Mellitus	1 ponto
Dislipidemia	1 ponto
Tabagismo	1 ponto
História familiar de DAC	2 pontos
Dor precordial	4 pontos

Foi considerado, arbitrariamente, baixa probabilidade pré-teste os pacientes que não ultrapassaram os 10 pontos (probabilidade pré-teste estimada inferior a 5%) e os de alta probabilidade pré-teste, com 17 ou mais pontos (probabilidade pré-teste estimada superior a 30%). Pacientes com pontuação entre 11 e 16 compuseram o grupo intermediário (probabilidade pré-teste estimada entre 5% e 30%).

Para exemplificar o uso do escore clínico, um paciente masculino de 46 anos com hipertensão arterial e história familiar de DAC, teria 13 pontos, o que equivaleria a uma probabilidade pré-teste intermediária, estimada entre 5 a 30%.

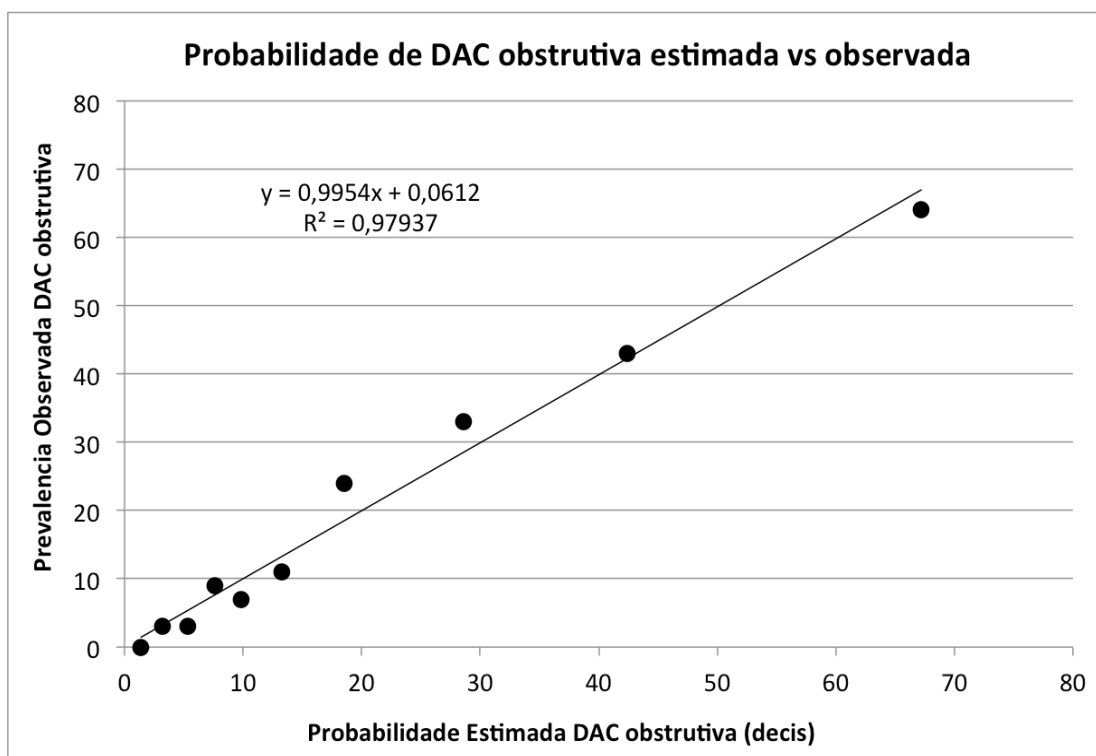
O modelo apresentou ótima correlação entre a probabilidade pré-teste estimada e a prevalência de DAC obstrutiva encontrada na nossa população, conforme representado na tabela 5.

Tabela 5 - Prevalência de DAC obstrutiva por categorias de probabilidade pré-teste estimada

Tabela 5 - Prevalência de DAC obstrutiva por categorias de probabilidade pré-teste estimada			
Categorias	Probabilidade pré teste estimada	Escore	Prevalência DAC obstrutiva
Baixa probabilidade	< 5%	0-10	2%
Intermediária probabilidade	5 - 30%	11-16	12%
Alta probabilidade	> 30%	17 ou mais	49%

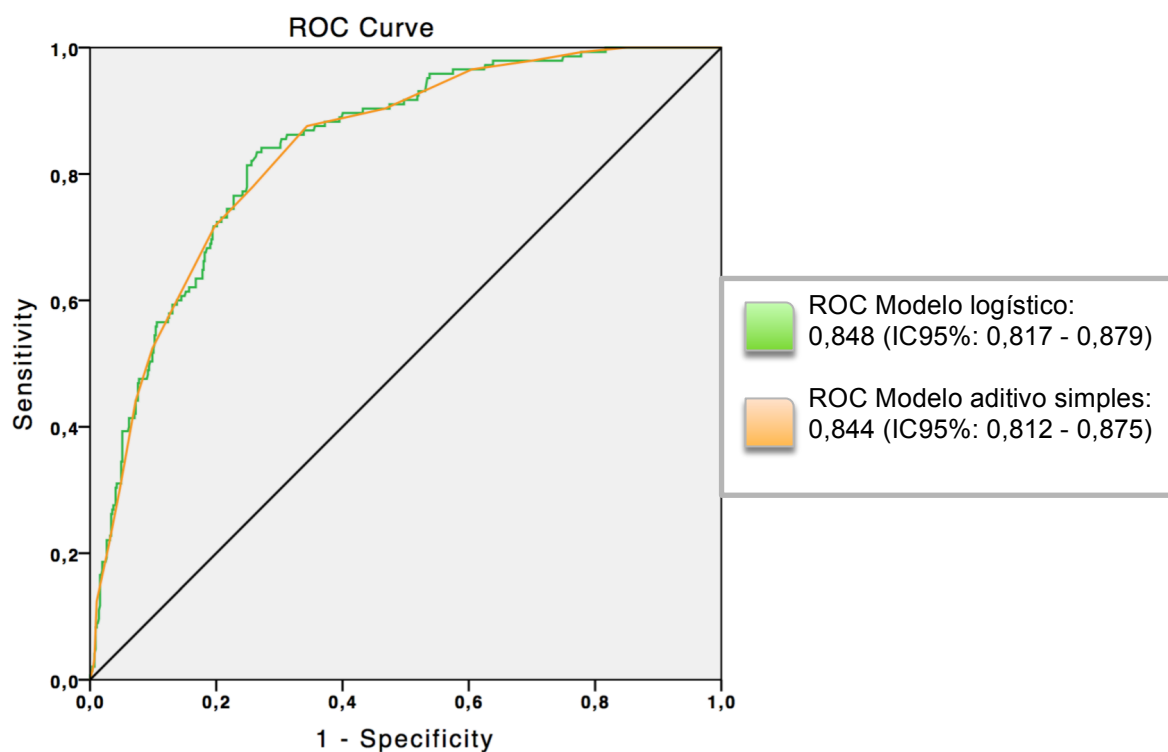
Para testar a calibração do modelo preditivo foi aplicada regressão linear correlacionando a probabilidade pré-teste estimada (agrupadas em decis com probabilidade crescente de DAC obstrutiva e compostas por aproximadamente 72 pacientes por decis) com a prevalência observada na coorte derivação. Houve uma correlação positiva e significativa entre a probabilidade estimada e a prevalência de DAC obstrutiva observada ($R^2=0,98$) comprovando a capacidade preditiva do modelo, representada na inclinação da reta de 0,9954 (próxima a 1,0) e corroborando que não há subestimação ou superestimação do modelo testado (figura 3).

Figura 3 – Calibração do modelo preditivo



O modelo logístico e o modelo aditivo simples apresentaram excelente acurácia na previsão de DAC obstrutiva na coorte derivação e foram representadas pela área sob a curva ROC de 0,848 (IC 95% 0,817 – 0,879) e de 0,844 (IC95%: 0,812 - 0,875) respectivamente, conforme demonstrado na figura 4.

Figura 4 – Comparação da curva ROC nos modelos logístico e aditivo simples na coorte derivação.



Para validar os modelos desenvolvidos, utilizamos dados de diferente população, composta por 294 pacientes adultos de uma outra instituição terciária de referência em cirurgias cardíacas, com valvulopatias primárias e candidatos à CRV, no período de 1999 a 2005. Também apresentavam as variáveis clínicas e angiográficas pré-operatórios elegíveis ao estudo.

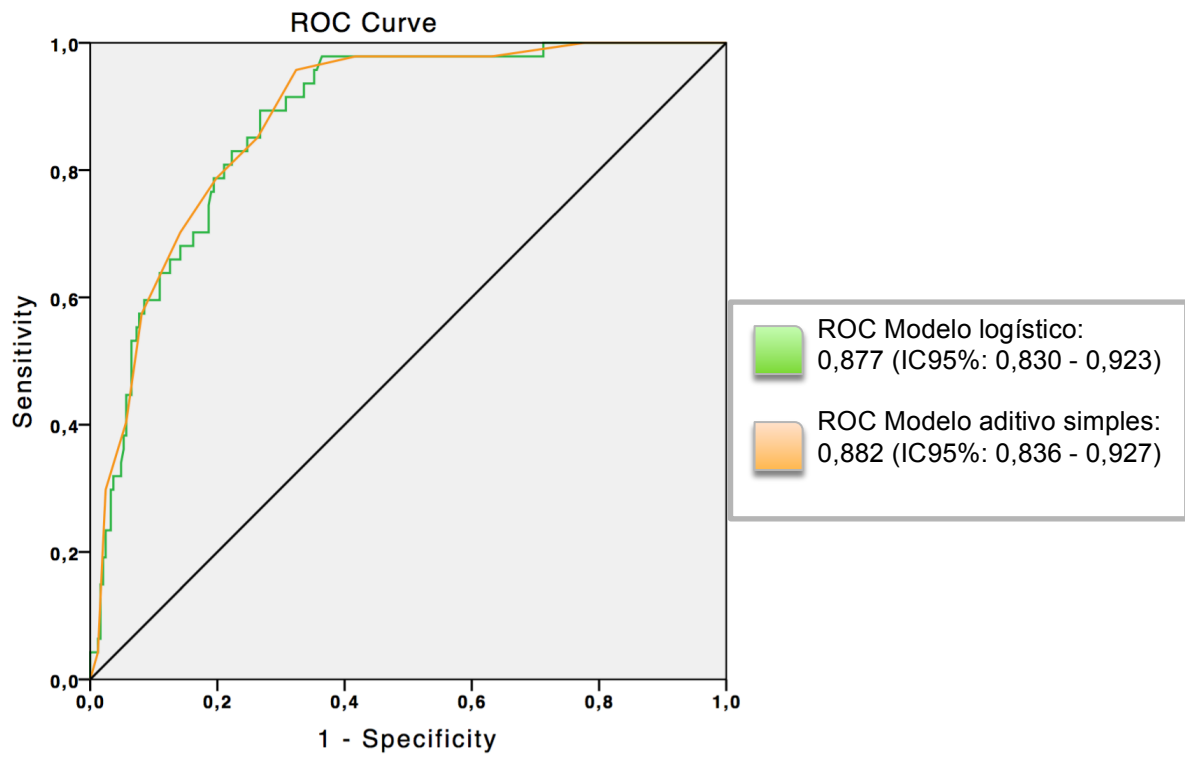
Nesta coorte validação, assim como nossos achados, os pacientes com DAC obstrutiva tinham maior idade, maior prevalência de sexo masculino e fatores de risco tradicionais. Angina foi significativamente maior no grupo com DAC (tabela 6).

Tabela 6 – Características clínicas da coorte validação

Tabela 6 - Características clínicas da coorte validação por subgrupos sem e com DAC obstrutiva				
	Coorte	Sem DAC	Com DAC	p valor
Variáveis	n = 294	n = 247 (84%)	n = 47 (16%)	
Idade	56 (\pm 11)	52 (\pm 10)	66 (\pm 10)	< 0.001
Sexo Masculino	139 (47%)	106 (43%)	33 (70%)	0.002
Diabetes Mellitus	24 (8%)	11 (4%)	13 (28%)	< 0.001
Hipertensão Arterial	122 (41%)	90 (36%)	32 (68%)	< 0.001
Dislipidemia	35 (12%)	22 (9%)	13 (28%)	0.003
História familiar DAC	142 (48%)	115 (46%)	27 (57%)	0.39
Tabagismo	145 (49%)	116 (47%)	29 (62%)	0.18
Dor precordial	125 (42,5%)	85 (35%)	39 (83%)	< 0.001
Reparo Aórtico	104 (35%)	61 (59%)	43 (41%)	-
Reparo Mitral	161 (55%)	149 (93%)	12 (7%)	-
Reparo Aórtico e Mitral	29 (10%)	25 (86%)	4 (14%)	-

Tanto o modelo logístico quanto o modelo aditivo simples, também apresentaram excelente e semelhante acurácia na previsão de DAC obstrutiva na coorte validação, demonstrados pela área sob a curva ROC de 0,877 (IC95%: 0,830 - 0,923) e de 0,882 (IC95%: 0,836 - 0,927) respectivamente (figura 5).

Figura 5 – Comparação da curva ROC nos modelos logístico e aditivo simples na coorte validação.



6. DISCUSSÃO

Na coorte derivação, a prevalência observada de DAC obstrutiva foi de 20%. Prevalência menor que em coortes de países desenvolvidos (JA Fournier 1990; Enriquez-Sarano et al. 1996) e semelhante a de populações de países em desenvolvimento (José et al. 1997; Li et al. 2012; Yan et al. 2012; Emren et al. 2014; Manjunath et al. 2014). Estudos que demonstraram prevalência ainda menor de DAC obstrutiva, eram compostos por populações mais jovens e com menos angina associada (Meruane et al. 1989; Sampaio et al. 2008).

A prevalência de DAC obstrutiva nos pacientes com idade inferior a 50 anos foi de 3,3%, dados semelhantes a de outros estudos brasileiros. Sampaio e cols encontraram prevalência de 3,42% em amostra de 3736 pacientes com media de idade de 43,7 anos (Sampaio et al. 2008). Kruczan e cols demonstraram prevalência global de DAC obstrutiva de 15,9%, sendo 6% nos pacientes com idade inferior a 50 anos (Kruczan et al. 2008).

Em nossa população, assim como já descrito na literatura, os pacientes com DAC obstrutiva eram mais velhos, tiveram maior prevalência de sexo masculino e de fatores de risco tradicionais como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, a dislipidemia, a história de tabagismo e a história familiar de doença arterial coronariana, quando comparados com a coorte sem DAC obstrutiva. Dor precordial esteve mais presente nos pacientes com DAC.

Em análises univariada e multivariada, foi testado os fatores de risco ateroscleróticos consagrados na literatura e testamos outras variáveis que pudessem estar associadas à DAC. Como esperado, houve associação univariada entre os fatores tradicionais de risco tradicionais, a dor precordial e historia familiar, além do acometimento aórtico. No entanto, na análise multivariada, não houve associação independente entre a válvula disfuncionante e DAC obstrutiva, corroborando com achados já descritos na literatura (Lin et al. 2001), e por isso não foram incluídas no modelo logístico. Da mesma forma a etiologia da valvulopatia não apresenta associação independente com DAC (Kruczan et al. 2008), e sim seus outros fatores de risco agregados.

Na população geral, a utilização de calculadoras para predição e estratificação de DAC é amplamente utilizada e apenas os pacientes com alta probabilidade, sem resposta ao tratamento clínico ou com testes com alterações de alto risco, são referenciados à estratificação invasiva, estando a maioria dos pacientes, com probabilidade pré-teste baixa ou intermediária, aptos a estratificação não invasiva (Cesar et al. 2014).

O cálculo da probabilidade pré-teste para DAC obstrutiva mais utilizado na população é feito através do escore descrito na década de 70 por Diamond and Forrester (Diamond and Forrester 1979) que utilizaram estimativas de estudos de autópsias e estudos transversais de população americana. Para desenvolver um modelo de cálculo simples, basearam-se na idade, sexo e características da dor precordial para estimar a probabilidade de DAC obstrutiva em pacientes entre 30 e 70 anos de idade. Embora seja limitado e não contemple outros fatores de risco cardiovasculares descritos, esse escore ainda é extensivamente utilizado e continua respaldado pelas diretrizes. É demonstrado que esse modelo utilizado nos tempos atuais, superestima a probabilidade de DAC e precisa ser atualizado (Genders et al. 2011; Yang et al. 2015). Em estudo recente com ATCC para avaliar o desempenho do escore de Diamond and Forrester para predição de DAC obstrutiva, a área sob a curva ROC entre 27125 pacientes foi de apenas 0,64 (IC95%: 0,62 - 0,67) (Yang et al. 2015).

Nos pacientes com doença valvar não há uma calculadora específica que seja utilizada para estimar DAC obstrutiva e assim conduzir o pré-operatório de acordo com sua probabilidade calculada. Atualmente as diretrizes de valvulopatias recomendam a ACI baseado na simples identificação de fatores de risco (incluindo a idade) e assim alcançam uma estratégia de alta sensibilidade (estimada em 100%) para diagnóstico de DAC, porém com baixa especificidade (estimada entre 1-5%) (Lim et al. 2005), e tem como grande empecilho o seu alto custo e riscos de complicações incluindo morte. A aplicação de tais critérios para a nossa população de estudo, iria encontrar a maioria dos nossos pacientes candidatos a ACI apenas pela idade.

A diretriz da AHA/ACC considera a realização da ATCC como forma de exclusão de DAC obstrutiva sem a necessidade de ACI para pacientes com baixa ou intermediária probabilidade pré-teste calculada pelos critérios de Diamond and Forrester, reservando os pacientes de maior probabilidade de DAC à estratificação invasiva (Nishimura et al. 2014).

Nos últimos anos, com a disseminação da ATCC na estratificação de DAC da população geral, vários estudos testaram o seu desempenho diagnóstico em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico valvar, porém limitados pelo pequeno tamanho das amostras em centros únicos, ofuscando o desempenho diagnóstico real do método. Uma metanálise abrangendo os estudos elegíveis, reuniu 1107 pacientes e 12851 segmentos coronarianos e validou a ATCC como uma alternativa segura à ACI no pré-operatório de pacientes valvares (Opolski et al. 2016). Em outro estudo americano de pré-operatório valvar, a estratégia de estratificação pela ATCC nos pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou intermediária, previu uma redução significativa de custos, uma vez que 28% da sua coorte não precisaria do ACI, considerando uma taxa de crossover inferior a 3% nos casos de teste positivo (Lappé et al. 2015). Além disso, um estudo europeu de 2012 destacou a importância de se ter uma estratégia pré-operatória, não só por ser uma alternativa de diagnóstico mais confortável para o paciente, como também mais econômica do que a estratégia convencional (Catalán et al. 2013).

Para minimizar estudos invasivos desnecessários, foi desenvolvido um escore simplificado e de fácil utilização para estratificar o paciente, e assim direcionar a uma melhor estratégia pré-operatória. Utilizando apenas dados da idade, sexo, dor precordial e presença ou ausência de fatores de risco ateroscleróticos, é possível calcular a probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva na beira do leito e sem a exigência de cálculos complexos. A calculadora desenvolvida nesse estudo, está disponível no site <https://connect.calcapp.net/?app=5tcj4a> e também pode ser utilizada em aparelhos multifuncionais (figura 7).

Figura 6 – Calculadora de probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva em pacientes valvares

The image shows a web browser window with the URL connect.calcapp.net. The page title is "Prob. DAC Obstrutiva" and there is a "Next" button. Below the title, it says "PREENCHA OS CAMPOS ABAIXO". The form contains the following fields and values:

Idade (anos)	40
Homem	<input type="checkbox"/>
Hipertensão Arterial	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>
História Familiar DAC	<input type="checkbox"/>
Dislipidemia	<input type="checkbox"/>
Tabagista	<input type="checkbox"/>
Dor precordial	<input type="checkbox"/>
Probabilidade DAC Obst.	1%

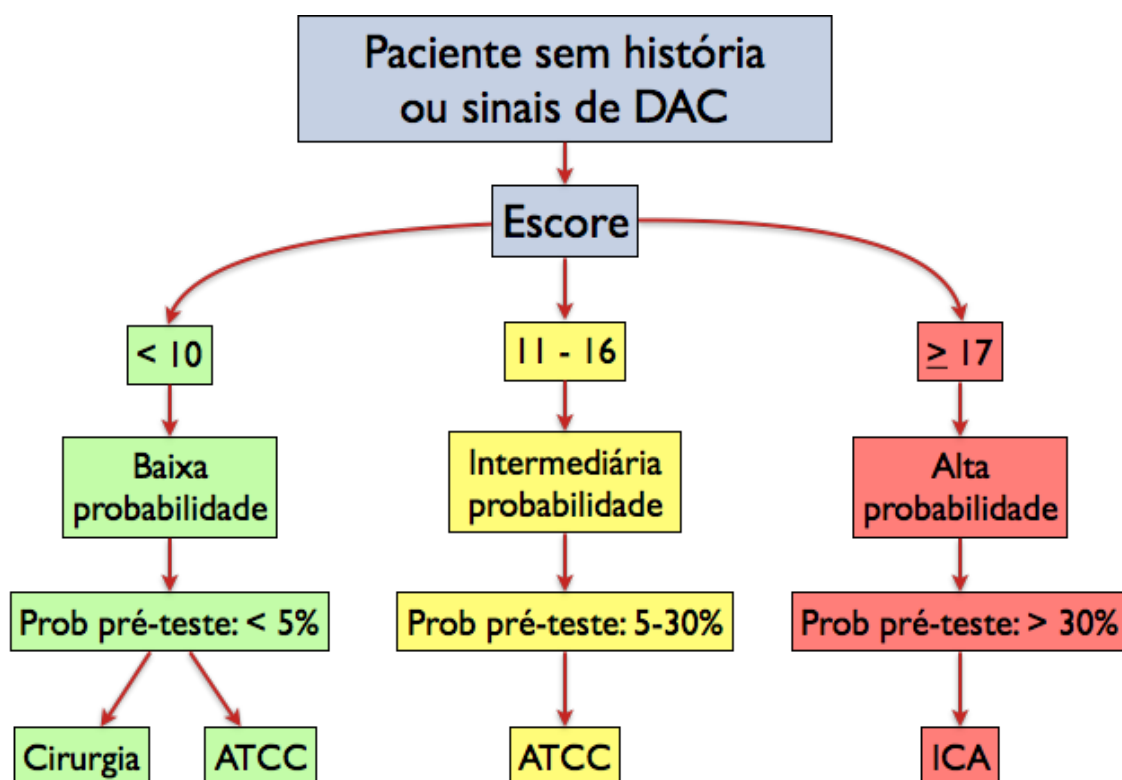
Para ilustrar uma proposta de utilização dessa ferramenta na avaliação do paciente em pré-operatório, criamos arbitrariamente três categorias de probabilidades pré-teste estimadas de DAC obstrutiva (baixa quando abaixo de 5%, intermediária entre 5 a 30% e alta probabilidade acima de 30%).

Uma pontuação inferior a 10 correlaciona-se com probabilidade baixa para DAC obstrutiva, enquanto uma pontuação entre 11 a 16 correlaciona-se com probabilidade intermediária e uma pontuação de acima de 17 com alta probabilidade. E essa correlação mostrou-se calibrada, ou seja, quanto maior a probabilidade pré-teste estimada, maior a prevalência de DAC encontrada na população, como demonstrado na tabela 5.

Com o objetivo de traduzir esses dados em ferramentas futuras de utilização clínica, foi elaborado uma proposta de avaliação pré-operatória dos pacientes direcionados à cirurgia valvar primária adquirida e aplicado na coorte derivação.

Consideramos que um paciente com uma pontuação inferior a 17 (categoria de probabilidade baixa ou intermediária) seja estratificado de forma conservadora, com ATCC ou até mesmo direcionando à cirurgia valvar sem estratificação adicional nos de baixa probabilidade, reservando a ACI para os pacientes com alta probabilidade pré-teste ou com ATCC positiva para DAC obstrutiva, conforme demonstrado na figura 7.

Figura 7 – Estratégia pré-operatória de acordo com a utilização do escore aditivo simples e probabilidade pré-teste estimada.



Aplicando a estratégia proposta pela diretriz da AHA/ACC na coorte derivação, empregando a ATCC na avaliação de DAC nos pacientes de baixa e

intermediária probabilidade pré-teste, conseguiríamos redução de 82% das ACI nos pacientes desses grupos, com uma redução total de 57% em toda a coorte. Esta estratégia apresenta uma sensibilidade de 99% e especificidade de 90%. Considerando a taxa de complicações da ACI referidas em nosso meio (Rossato et al. 2007), evitaríamos 40 (redução de 57%) complicações relacionadas ao procedimento.

Simulando uma estratégia ainda mais conservadora, com os pacientes de baixa probabilidade direcionados a cirurgia sem nenhum teste pré-operatório adicional e a ATCC para avaliação de DAC em pacientes de intermediária probabilidade, teríamos uma redução de 60% dos ACI, com sensibilidade de 98% e especificidade de 94%, além de uma redução de 61% das complicações pela ACI.

Tal estratégia conservadora poderia levar a uma falta de diagnóstico inferior a 5% (inferior a 2% em nossa coorte) o que não necessariamente seria expor o paciente a um maior risco, visto que o próprio cateterismo cardíaco não é um exame isento de complicações graves e até hoje não é claramente estabelecido que a CRM influa de maneira significativa no prognóstico dos pacientes. Além do mais, as complicações isquêmicas nos pacientes com DAC que não foram revascularizados durante o reparo valvar são infrequentes (Bonow et al. 1981; JA Fournier 1990).

Em nosso meio somente a cirurgia de revascularização miocárdica tem mortalidade de 4,8% a 8,3% (Lisboa et al. 2010; Monteiro and Moreira 2015) e é demonstrado mortalidade até três vezes superior quando realizada a cirurgia combinada (Monteiro and Moreira 2015).

É importante lembrar que escores preditivos de uso clínico são ferramentas secundárias na propedêutica e não devem substituir a história clínica atual e pregressa, o exame físico e exames complementares prévios. Pacientes com história de DAC prévia, disfunção ventricular esquerda, testes com evidência de isquemia miocárdica, ou que apresentem qualquer outro exame ou sinais de aterosclerose em outros territórios (como pulsos de membros inferiores diminuídos, endurecimento arterial e aneurisma

abdominal), que aumentam a probabilidade de DAC (Cesar et al. 2014), devem ser tratados de forma individualizada.

Alguns escores foram testados para estimar a prevalência de DAC obstrutiva em populações específicas, muitas vezes direcionados a uma forma específica de acometimento valvar ou sem validação em coortes diferentes, restringindo a sua utilização em subgrupos e limitando a sua utilização rotineira. Em nosso estudo procuramos englobar as valvulopatias primárias em adultos independente da válvula acometida e ainda assim, demonstramos excelente acurácia diagnóstica de DAC obstrutiva.

O intuito do estudo foi criar uma ferramenta preditiva de DAC obstrutiva para ser utilizada clinicamente, visando reduzir o uso da ACI de forma indiscriminada nos pacientes de menor probabilidade pré-teste. As diretrizes vigentes estabelecem critérios rígidos, principalmente quando baseadas apenas na idade do paciente ou presença de qualquer fator de risco, prática que poderia ser revisada.

As conclusões deste trabalho devem ser interpretadas dentro do contexto de suas limitações. Este estudo foi uma análise retrospectiva com base numa coorte de um único centro de referência terciário, porém validada em outra coorte independente de outro centro terciário de referência em cirurgias cardíacas. Não pôde ser avaliados a história progressiva de DAC e a disfunção ventricular esquerda, porém, por si só, estes pacientes já são direcionados à ACI por recomendação de diretrizes (Tarasoutchi et al. 2011). Não foi possível também, determinar o tipo de disfunção da válvula (estenótica versus regurgitativa) e nem a sua etiologia (degenerativa, infecciosa ou inflamatória), porém nenhum desses fatores foram preditores independentes de DAC em revisão de estudos publicados em populações semelhantes.

Outra limitação potencial incluem as definições dos fatores de risco e sintomas classificados pelo médico assistente durante o preenchimento do prontuário do paciente durante a internação hospitalar, que seguiu o seu julgamento clínico e classificações vigentes no período.

7. CONCLUSÕES

É possível estimar DAC obstrutiva a partir de dados clínicos de pacientes adultos candidatos a cirurgia de reparo valvar, com utilização de escore simples, acurado, calibrado e validado, de fácil aplicação na prática clínica.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Estabelecer um fluxograma pré-operatório a partir da utilização de escore preditivo de DAC obstrutiva e definição de grupo de probabilidade pré-teste, poderá ser uma estratégia mais cômoda e segura para o paciente, evitando a indicação indiscriminada de procedimentos desnecessários e invasivos, principalmente nos grupos de menor probabilidade de doença obstrutiva.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Borer JS, McIntosh CL, et al. Aortic valve replacement without myocardial revascularization in patients with combined aortic valvular and coronary artery disease. *Circulation*. 1981 Feb;63(2):243–51.
- Bueno RM, Ávila Neto V, Melo RFA. Fatores de risco em operações valvares: análise de 412 casos. *Braz J Cardiovasc Surg*. 1997 Oct;12(4):348–58.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov;5(11):685–94.
- Carstens V, Haum A, Grond M, Behrenbeck DW. Incidence of coronary artery disease and necessity for coronary angiography in patients with valvular heart disease. *Z Für Kardiologie*. 1986;75 Suppl 2:83–5.
- Catalán P, Callejo D, Blasco JA. Cost-effectiveness analysis of 64-slice computed tomography vs. cardiac catheterization to rule out coronary artery disease before non-coronary cardiovascular surgery. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb 1;14(2):149–57.
- Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for Stable Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Aug;103(2):01–59.
- Chandrasekar B, Doucet S, Bilodeau L, Crepeau J, deGuise P, Gregoire J, et al. Complications of cardiac catheterization in the current era: a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2001 Mar;52(3):289–95.
- Chobadi R, Wurzel M, Teplitsky I, Menkes H, Tamari I. Coronary artery disease in patients 35 years of age or older with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1989 Oct 1;64(12):811–2.
- Coleman EH, Soloff LA. Incidence of significant coronary artery disease in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 1970 Apr;25(4):401–4.
- Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 13;60(20):2017–31.
- Dell'Amore A, Aquino TM, Pagliaro M, Lamarra M, Zussa C. Aortic valve replacement with and without combined coronary bypass grafts in very elderly patients: early and long-term results. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Mar;41(3):491–8.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979 Jun 14;300(24):1350–8.

- Emren ZY, Emren SV, Kılıçaslan B, Solmaz H, Susam İ, Sayın A, et al. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:153.
- Enriquez-Sarano M, Klodas E, Garratt KN, Bailey KR, Tajik AJ, Holmes DR. Secular trends in coronary atherosclerosis--analysis in patients with valvular regurgitation. *N Engl J Med*. 1996 Aug 1;335(5):316–22.
- Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011 Jun 1;32(11):1316–30.
- Gupta KG, Loya YS, Bhagwat AR, Sharma S. Prevalence of significant coronary heart disease in valvular heart disease in Indian patients. *Indian Heart J*. 1990 Oct;42(5):357–9.
- lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Mar;8(3):162–72.
- lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):962–70.
- JA Fournier AS-G. Estudio angiográfico prospectivo de la enfermedad arterial coronaria en pacientes con patología valvular crónica severa. *Rev Andal Cardiol*. 1990;14:69–74.
- José MS, Carlos J, de la Fuente Galán L, Garcimartín Cerrón I, de la Torre Carpenter M, Bermejo García J, et al. Coronariografía preoperatoria en pacientes valvulares. Criterios de indicación en una determinada población. *Rev Esp Cardiol*. 1997 Jul 1;50(7):467–73.
- Kruczan DD, Silva NA de S e, Pereira B de B, Romão VA, Correa Filho WB, Morales FEC. Coronary artery disease in patients with rheumatic and non-rheumatic valvular heart disease treated at a public hospital in Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Mar;90(3):197–203.
- Kupari M, Virtanen KS, Turto H, Viitasalo M, Mänttari M, Lindroos M, et al. Exclusion of coronary artery disease by exercise thallium-201 tomography in patients with aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*. 1992 Sep 1;70(6):635–40.
- Lappé JM, Grodin JL, Wu Y, Bott-Silverman C, Cho L. Prevalence and Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Referred for Valvular Heart Surgery. *Am J Cardiol*. 2015 Jul 15;116(2):280–5.
- Lim E, Ali A, Khalpey Z, Ashrafian H, Jackson C, Ali Z, et al. A validated simple model to predict coexistent coronary disease in patients undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jun;129(6):1318–21.

- Lim E, Ali ZA, Barlow CW, Jackson CH, Hosseinpour A-R, Halstead JC, et al. A simple model to predict coronary disease in patients undergoing operation for mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6):1820–5.
- Lin SS, Lauer MS, Asher CR, Cosgrove DM, Blackstone E, Thomas JD, et al. Prediction of coronary artery disease in patients undergoing operations for mitral valve degeneration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 May 1;121(5):894–901.
- Lisboa LAF, Moreira LFP, Mejia OV, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, Costa R, et al. Evolution of cardiovascular surgery at the Instituto do Coração: analysis of 71,305 surgeries. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Feb;94(2):174–81.
- Li S-C, Liao X-W, Li L, Zhang L-M, Xu Z-Y. Prediction of significant coronary artery disease in patients undergoing operations for rheumatic mitral valve disease. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2012 Jan;41(1):82–6.
- Manjunath CN, Agarwal A, Bhat P, Ravindranath KS, Ananthakrishna R, Ravindran R, et al. Coronary artery disease in patients undergoing cardiac surgery for non-coronary lesions in a tertiary care centre. *Indian Heart J.* 2014 Feb;66(1):52–6.
- Meruane J, Kauffmann R, Florenzano F. [Association of coronary disease and valve diseases: implications for coronariography indication]. *Rev Médica Chile.* 1989 Jun;117(6):641–6.
- Monteiro GM, Moreira DM. Mortalidade em Cirurgias Cardíacas em Hospital Terciário do Sul do Brasil. *Int J Cardiovasc Sci Impr.* 2015 May;28(3):200–5.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, 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. *Circulation.* 2014 Jun 10;129(23):e521–643.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl.* 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
- Opolski MP, Staruch AD, Jakubczyk M, Min JK, Gransar H, Staruch M, et al. CT Angiography for the Detection of Coronary Artery Stenoses in Patients Referred for Cardiac Valve Surgery Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 Jun 22 [cited 2016 Jul 25]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.09.028>
- Ramsdale DR, Bennett DH, Bray CL, Ward C, Beton DC, Faragher EB. Angina, coronary risk factors and coronary artery disease in patients with valvular disease. A prospective study. *Eur Heart J.* 1984 Sep;5(9):716–26.

- Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DWS, Guedes ACS, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for Valvular Heart Disease: A Population-Based Study in a Brazilian Urban Center. PLoS ONE [Internet]. 2012 May 29 [cited 2016 Jul 14];7(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362603/>
- Rossato G, Quadros AS de, Sarmento-Leite R, Gottschall CAM. Analysis of in-hospital complications related to cardiac catheterization. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2007 Mar;15(1):44–51.
- Sampaio RO, Jonke VM, Falcão JL, Falcão S, Spina GS, Tarasoutchi F, et al. Prevalence of coronary artery disease and preoperative assessment in patients with valvopathy. Arq Bras Cardiol. 2008 Sep;91(3):183–6, 200–4.
- Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. Heart Br Card Soc. 2000 Jun;83(6):721–5.
- Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. Arq Bras Cardiol. 2011 Jan;97(5):01–67.
- Thalji NM, Suri RM, Daly RC, Greason KL, Dearani JA, Stulak JM, et al. The prognostic impact of concomitant coronary artery bypass grafting during aortic valve surgery: implications for revascularization in the transcatheter era. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Feb;149(2):451–60.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. G Ital Cardiol 2006. 2013 Mar;14(3):167–214.
- Vincens JJ, Temizer D, Post JR, Edmunds LH, Herrmann HC. Long-term outcome of cardiac surgery in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. Circulation. 1995 Nov 1;92(9 Suppl):II137–42.
- West R, Ellis G, Brooks N. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. Heart. 2006 Jun;92(6):810–4.
- Yang Y, Chen L, Yam Y, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, et al. A Clinical Model to Identify Patients With High-Risk Coronary Artery Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Apr 1;8(4):427–34.
- Yan T, Zhang G, Li B, Han L, Zang J, Li L, et al. Prediction of coronary artery disease in patients undergoing operations for rheumatic aortic valve disease. Clin Cardiol. 2012 Nov;35(11):707–11.