



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Comorbilidade cardíaca mais comum em doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos Polivalentes por motivo de internamento não cardíaco

Catarina Neves dos Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Luís Bronze

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

Aos meus pais, pelo apoio incondicional.

Ao Tiago, por todo o amor e paciência.

A eles lhes devo o que sou hoje e o alcançar deste sonho!

Agradecimentos

À Faculdade Ciências da Saúde e Universidade da Beira Interior pela formação que me proporcionaram.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Bronze, por todo contributo e motivação para a concretização deste projeto.

À Dra. Cristina Coxo, Dr. Diniz Cunha-Leal, Dr. Vítor Branco e Dr. Ricardo Tjeng, pelo apoio e simpatia nas longas horas que passei na Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Cova da Beira.

A todo o pessoal da Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital das Forças Armadas, pela disponibilidade.

À Dra. Helena Donato e suas assistentes pela ajuda com a pesquisa bibliográfica.

À Prof. Dra. Ana Paula Cardoso e Dra. Ana Jorge Lopes, pela sua amabilidade em resolver as minhas dúvidas sobre a análise estatística.

Aos meus amigos, especialmente à Mariana, Andreia, Gabriela, Ana Teresa e Rute, por me ouvirem e apoiarem nas horas de maior desespero.

A todos aqueles que contribuíram para que esta tese fosse uma realidade.

Resumo

Introdução: As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte em todo o mundo. Sabe-se que a presença de comorbilidades é um fator preditor negativo, mas não é conhecido o impacto específico das comorbilidades cardíacas. Este trabalho tem como objetivo identificar as comorbilidades cardíacas mais comuns nos doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos polivalentes, por etiologia não cardíaca, e perceber como essas patologias influenciam a evolução clínica dos doentes.

População e Métodos: Estudo caso-controlo, observacional e retrospectivo. Selecionaram-se dois grupos: doentes com antecedentes cardíacos (Grupo A) e doentes sem doença cardíaca conhecida prévia (Grupo B), de entre os doentes internados por etiologia não cardíaca nas unidades de cuidados intensivos do Centro Hospitalar Cova da Beira e Hospital das Forças Armadas, entre dezembro de 2013 e janeiro de 2015. Foram revistos os registos clínicos, que posteriormente foram analisados estatisticamente.

Resultados: Estudaram-se um total de 71 indivíduos, 50 no grupo A e 21 no grupo B. A idade média foi de $75,4 \pm 9,2$ anos no grupo A e $56,8 \pm 16,2$ anos no grupo B ($p < 0,001$). Os doentes do grupo A tiveram uma maior mortalidade (44% grupo A vs 9,5% grupo B; $p = 0,006$). Entre as comorbilidades apresentadas no grupo A, salientam-se as disritmias, que aumentam em cerca de 47 vezes o risco de morte no internamento (56,2% faleceram vs 43,8% não faleceram, $p = 0,001$; OR=46,8; 95%CI 4,7-63,9). A classificação NYHA (OR=3,1; 95%CI 1,3-7,4) e o score APACHE II (OR=1,1; 95%CI 1-1,2) demonstraram ser preditores de mortalidade. De entre as intercorrências, destacam-se a fibrilhação auricular, que aumenta cerca de 8 vezes o risco de morte (47,4% faleceram vs 52,6% não faleceram, $p = 0,005$; OR=7,5; 95%CI 1,8-30,7), e o choque, principalmente o séptico, que condiciona um risco de morte 9 vezes superior (40% faleceram vs 60% não faleceram, $p < 0,001$; OR=9,1; 95%CI 2-41,2). Verificou-se um uso significativamente superior de agentes inotrópicos no grupo A (30% grupo A vs 4,8% grupo B, $p = 0,027$).

Conclusões: Os doentes com comorbilidades ou intercorrências cardíacas, principalmente disrítmicas (como a fibrilhação auricular), apresentaram uma maior mortalidade. Esta deveu-se principalmente a choque séptico, acompanhando-se de um maior uso de agentes inotrópicos neste grupo.

Palavras-chave

Comorbilidade cardíaca; Arritmias; Valvulopatia; Choque; Cuidados intensivos.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the main cause of death in the world. It is known that comorbidities impact negatively on prognosis, however it is still undetermined the specific importance of cardiac comorbidities. The main goal of this study is to identify the most common cardiac comorbidities in patients admitted in medical intensive care units for non-cardiac entities, and to determine how these pathologies influence the clinical evolution of the patients.

Population and Methods: For a retrospective, observational case-control study, two groups were selected: patients with known cardiac disease (Group A) and patients without cardiac diseases (Group B), from a population of intensive care patients, admitted sequentially for a non-cardiac entity. This study took place in Centro Hospitalar Cova da Beira and Hospital das Forças Armadas between December 2013 and January 2015. The clinical records were reviewed and the data was statistically analyzed.

Results: A total of 71 individuals were studied: 50 included in group A and 21 from group B. The mean age in group A was $75,4 \pm 9,2$ years versus group B $56,8 \pm 16,2$ years ($p < 0,001$). Patients from group A had a greater mortality rate (44% in group A vs 9,5% in group B; $p = 0,006$). Group A comorbidities included arrhythmic events, that increased by 47 times the risk of in-hospital death (56,2% of mortality vs 43,8% of survival, $p = 0,001$; OR=46,8; 95%CI 4,7-63,9). NYHA classification (OR=3,1; 95%CI 1,3-7,4) and APACHE II score (OR=1,1; 95% CI 1-1,2) have shown to be good mortality predictors. From the in-hospital complications, we emphasize atrial fibrillation, that increases by 8 times the risk of in-hospital death (47,4% of mortality vs 52,6% of survival, $p = 0,002$; OR=7,5; 95%CI 1,8-30,7), and shock (mainly septic), that results in a 9 times higher in-hospital mortality risk (40% of mortality vs 60% of survival, $p = 0,001$; OR=9,1; 95%CI 2-41,2). Group A patients prompted an increased use of inotropic agents in group A (30% group A vs 4,8% group B, $p = 0,027$).

Conclusions: Patients with cardiac comorbidities or complications, especially dysrhythmias, showed a higher mortality rate. This was mostly due to septic shock, what explains the higher use of inotropic agents in this group.

Keywords

Cardiac comorbidity; Arrhythmia; Valvular heart disease; Shock; Intensive care.

Índice

Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos	xi
1. Introdução	1
2. População e Métodos.....	2
2.1. Grupos	2
2.2. Procedimentos e instrumentos de investigação.....	2
2.3. Análise estatística	3
3. Resultados	5
4. Discussão	14
5. Conclusão	17
Bibliografia.....	18

Lista de Figuras

Figura 1 - Média de idades segundo o grupo.	5
Figura 2 - Relação entre a classificação NYHA e a mortalidade.	8
Figura 3 - APACHE II e mortalidade no internamento.	9

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Média de idades de cada grupo e respetiva diferença estatística pelo teste T para amostras independentes.	5
Tabela 2 - Motivo de internamento por grupo e diferenças estatísticas pelo teste do Qui-Quadrado.	6
Tabela 3 - Patologia prévia por grupos e diferenças estatísticas pelo teste do Qui-Quadrado. .	6
Tabela 4 - Mortalidade e as suas causas. Diferenças estatísticas averiguadas pelo teste do Qui-Quadrado.	7
Tabela 5 - Relação entre patologias prévias e mortalidade no internamento segundo teste do Qui-quadrado / Fisher e logística binária.	7
Tabela 6 - Relação entre a classificação NYHA e a mortalidade no internamento, segundo teste de Qui-quadrado e logística binária.	8
Tabela 7 - Caracterização do <i>score</i> APACHE II por grupos e a respetiva mortalidade no internamento. Relação entre o <i>score</i> APACHE II e a mortalidade no internamento - teste de Fisher e logística binária.	9
Tabela 8 - Caracterização das intercorrências no internamento e relação com a mortalidade segundo o teste do Qui-Quadrado e logística binária.	10
Tabela 9 - Medicação no internamento e diferenças entre grupos pelo teste do Qui-Quadrado.	11
Tabela 10 - IMC, sinais vitais e parâmetros analíticos durante o internamento e a sua associação com a mortalidade.	12
Tabela 11 - Troponinas: diferenças na frequência e na mortalidade durante o internamento entre os grupos.	13
Tabela 12 - Índice cardiotorácico: diferenças entre os grupos e relação com a mortalidade no internamento.	13

Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos

APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
FA	Fibrilhação auricular
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
Hb	Hemoglobina
HFAR	Hospital das Forças Armadas
Htc	Hematócrito
ICT	Índice cardiotorácico
IMC	Índice de massa corporal
K⁺	Potássio
Na²⁺	Sódio
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA s	Pressão arterial sistólica
PA d	Pressão arterial diastólica
T^a	Temperatura
TFG	Taxa de filtração glomerular
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

1. Introdução

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte em todo o mundo.(1) Estima-se uma mortalidade por estas doenças de cerca de 29,5% em Portugal e 46% na Europa.(2, 3) Se, por si só, as doenças cardiovasculares têm um forte impacto na população em geral, a sua influência nos doentes críticos é ainda maior. De facto, alguns estudos indicam que as doenças cardiovasculares representam aproximadamente 44% das admissões e 15,6% das comorbilidades em unidades de cuidados intensivos.(4, 5) Estas podem mesmo chegar a representar mais de metade das comorbilidades encontradas nos doentes críticos, especialmente em idosos, o que é cada vez mais frequente devido ao envelhecimento da população.(6)

Encontra-se amplamente documentada a importância das comorbilidades na evolução clínica dos doentes críticos. Sabe-se que a presença de comorbilidades influencia negativamente o curso da doença, prolonga o tempo de internamento e, em conjunto com a idade, diagnóstico de entrada e gravidade da doença, é um importante determinante da sobrevida a curto e longo prazo.(4, 7, 8) Efetivamente, os piores resultados clínicos derivam da presença de disfunção multiorgânica e múltiplas comorbilidades, sendo que a associação de comorbilidades se traduz numa maior taxa de mortalidade.(4, 9) É também comum, em doentes internados por entidade não cardíaca, o aparecimento de intercorrências cardíacas, como lesão miocárdica ou fibrilhação auricular, que estão associadas a uma maior mortalidade e morbidade.(10-12) Face ao exposto, as comorbilidades revestem-se de particular importância por poderem constituir fatores passíveis de atuação. Uma correta avaliação e abordagem das mesmas pode representar uma janela de oportunidade para melhorar a evolução clínica dos doentes críticos.(7)

Todavia, a influência de comorbilidades específicas nos cuidados intensivos não está tão bem documentada, especialmente no que concerne à comorbilidade cardíaca. Uma publicação de janeiro de 2015 dá conta de que há ainda um escasso número de estudos sobre este tema, apesar da grande prevalência das doenças cardiovasculares nos cuidados intensivos.(13) Neste sentido, o objetivo deste trabalho é perceber quais são as comorbilidades cardíacas mais comuns nos doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos polivalentes por etiologia não cardíaca e a forma como essas patologias influenciam a evolução clínica destes doentes.

2. População e Métodos

Procedeu-se a um estudo caso-controlo, observacional e retrospectivo. Identificaram-se os doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos polivalentes por etiologia não cardíaca, dividindo-os em dois grupos consoante a existência de comorbilidade cardíaca.

2.1. Grupos

Os grupos foram definidos como - doentes com antecedentes cardíacos (Grupo A) e doentes sem doença cardíaca conhecida prévia (Grupo B). Os doentes que se enquadravam nestes grupos foram selecionados entre os doentes internados nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) do Hospital das Forças Armadas (HFAR) e do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), durante um período compreendido entre dezembro de 2013 e janeiro de 2015, até se alcançar uma amostra de 50 doentes para o grupo de estudo (ver Cálculo do tamanho da amostra na secção seguinte). Foram revistos, consecutivamente, os registos clínicos conhecidos, incluindo dados laboratoriais.

Em ambos os grupos foram excluídos os doentes admitidos por causas cirúrgicas e as readmissões.

A recolha dos dados confidenciais foi autorizada pelos doentes e pelos responsáveis das Unidades de Cuidados Intensivos em questão.

2.2. Procedimentos e instrumentos de investigação

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base na prevalência de fibrilhação auricular na população geral europeia e em unidades de cuidados intensivos, por ser a arritmia cardíaca mais comum e uma das patologias cardíacas mais prevalentes. Segundo a *European Society of Cardiology*, a fibrilhação auricular afeta entre 1,5 a 2% da população europeia, enquanto nas unidades de cuidados intensivos pode chegar a atingir 10% dos doentes. (12, 14, 15) Com base nestes dados, e para que este estudo fosse representativo da população, estimou-se um tamanho amostral de $n=44$.¹

¹ Estimativa através da ferramenta disponível em: <http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b1.html>

Recolha de dados

Para cada doente incluído nos grupos de estudo foi revisto o processo clínico, tendo-se valorizado os seguintes dados: motivo de internamento, história pregressa, medicação habitual, morte intra-hospitalar e a sua causa (cardíaca ou de outra etiologia), intercorrências no internamento - tanto cardíacas (disrítmicas, isquémicas, cerebrovasculares), como associadas a outros sistemas (choque, lesão renal aguda, entre outras), e medicação realizada durante o internamento. Foram ainda registados os parâmetros biométricos (peso, altura e índice de massa corporal - IMC), sinais vitais (frequência cardíaca - FC, frequência respiratória - FR, pressão arterial - PA, e temperatura - T^a) e parâmetros analíticos (hemoglobina - Hb, hematócrito - Htc, leucócitos, sódio - Na²⁺, potássio - K⁺, troponina T no HFAR e troponina I no CHCB, proteína C reativa - PCR, creatina quinase - CK total, ureia - U, creatinina - Cr, e glicémia), tanto no dia da admissão, como no dia da observação. O dia de observação corresponde ao dia de recolha de dados no caso dos doentes do HFAR, e num dia aleatório do internamento no caso dos doentes do CHCB². Avaliou-se também parâmetros ecocardiográficos, o índice cardiotorácico - ICT - através de radiografia do tórax, e foram calculadas a escala de classificação funcional da *New York Heart Association* - NYHA, que avalia o impacto funcional da insuficiência cardíaca, a taxa de filtração glomerular - TFG (segundo a fórmula de Cockcroft-Gault) e o *score* de gravidade APACHE II. (8, 16, 17)

Valorizou-se como entidade cardíaca a presença de disritmias, doença coronária, valvulopatias, cardiomiopatias e doença pericárdica. Na evolução do doente tiveram-se em conta as intercorrências durante o internamento, procedimentos/tratamentos de índole cardiovascular e morte intra-hospitalar de causa cardíaca ou outra etiologia.

2.3. Análise estatística

Para a realização da análise estatística que se apresenta em continuação recorreu-se ao *IBM Software Package for Social Sciences* (SPSS Statistics®), versão 22, para Microsoft Windows®.

Utilizou-se o teste do Qui-Quadrado para variáveis nominais. Para a comparação de variáveis contínuas, tiveram-se em conta os testes de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk e gráficos de normalidade para avaliar a normalidade da distribuição, e o teste de Levene para avaliar a homogeneidade da mesma. Se os testes anteriores apontassem para uma distribuição normal e homogénea, realizava-se o teste T de Student; quando se concluía que a distribuição era não normal ou não homogénea realizava-se um teste não paramétrico (teste U de Mann-

² Escolha de dia aleatório de observação através do programa random.com [disponível em: <https://www.random.org/>]

-Whitney). Para a avaliação de associações, procedeu-se ao teste do Qui-Quadrado ou Fisher (caso não se verificassem as condições de aplicabilidade do teste do Qui-Quadrado) e à regressão logística binária para *outcomes* binários.

Para todas as análises inferenciais realizaram-se testes bilaterais e considerou-se um nível de significância de $p \leq 0,05$.

3. Resultados

Durante o período em que decorreu o estudo, e mediante as premissas colocadas para a constituição dos grupos, obteve-se um total de 50 indivíduos para o Grupo A (grupo de estudo) e 21 para o Grupo B (grupo de controlo). A idade média dos indivíduos do Grupo A é de $75,4 \pm 9,2$ anos, enquanto a do grupo B é de $56,8 \pm 16,2$ anos.

Tabela 1 - Média de idades de cada grupo e respetiva diferença estatística pelo teste T para amostras independentes.

IDADE					
Média \pm Desvio-padrão		Normalidade		Homogeneidade	Teste T
		Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk	Levene	p ₂
Estudo	75,4 \pm 9,2	p=0,200	p=0,357	p=0,032	p ₂ <0,001
Controlo	56,8 \pm 16,2	p=0,065	p=0,200		

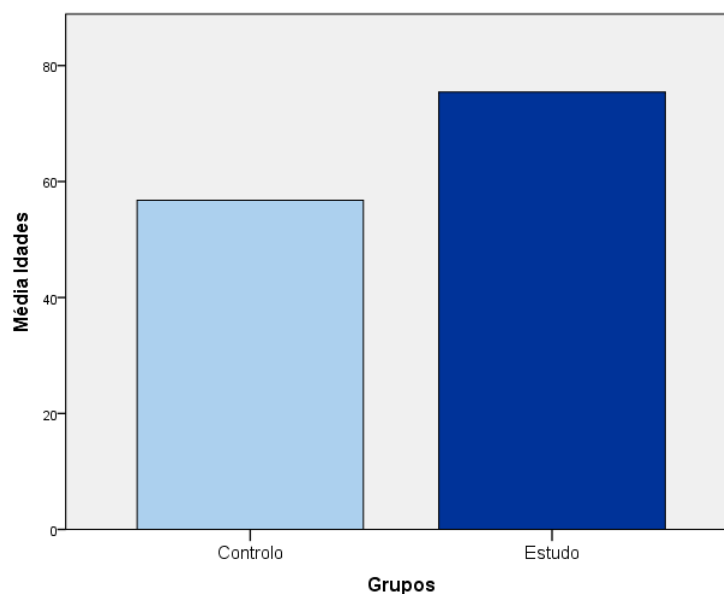


Figura 1 - Média de idades segundo o grupo.

No que respeita aos motivos de internamento, estes encontram-se reunidos na tabela seguinte. Salienta-se a importância da patologia respiratória e das doenças infecciosas como causas de internamento em unidades de cuidados intensivos - mais de metade dos doentes foram internados por alguma destas patologias e, em alguns casos, por ambas, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 2 - Motivo de internamento por grupo e diferenças estatísticas pelo teste do Qui-Quadrado.

MOTIVO DE INTERNAMENTO			
	Grupo de estudo	Grupo de Controlo	p ₂
Patologia respiratória	66%	71,4%	p ₂ =0,784
Patologia uronefrológica	16%	0%	p ₂ =0,095
Patologia gastroenterológica	10%	14,3%	p ₂ =0,686
Patologia neurológica	4%	14,4%	p ₂ =0,150
Doenças infecciosas	58%	71,4%	p ₂ =0,422

Quanto à história pregressa dos doentes, destacamos as patologias prévias não cardíacas mais frequentes em ambos grupos. Destas, a mais comum é a respiratória, sendo mais frequente no grupo de estudo, apesar de a diferença não ser estatisticamente significativa. Verificaram-se diferenças estatisticamente relevantes na dislipidemia, diabetes mellitus, patologia tiroideia e neoplasias, todas elas mais frequentes no grupo de estudo.

De referir que o grupo de controlo apresenta menos antecedentes patológicos que o grupo de estudo.

Examinando as patologias cardíacas prévias no grupo de estudo, constatou-se que a mais frequente é a hipertensão arterial, com 80% dos doentes deste grupo a padecer desta doença, enquanto a doença valvular é a menos importante, afetando apenas 16% dos doentes.

Tabela 3 - Patologia prévia por grupos e diferenças estatísticas pelo teste do Qui-Quadrado.

COMORBILIDADES NÃO CARDIACAS			
	Grupo de Estudo	Grupo de Controlo	p ₂
Patologia respiratória	42%	19,1%	p ₂ =0,100
Dislipidemia	40%	4,8%	p ₂ =0,003
Insuficiência renal	32%	9,5%	p ₂ =0,072
Diabetes mellitus	30%	4,8%	p ₂ =0,027
Patologia tiroideia	20%	0%	p ₂ =0,028
Neoplasias	22%	0%	p ₂ =0,027
Doenças infecciosas	8%	4,8%	p ₂ =1,000
COMORBILIDADES CARDIACAS			
Insuficiência cardíaca	42%	-	
Doença vascular	48%	-	
Doença valvular	16%	-	
Disritmias	32%	-	
Hipertensão arterial	80%	-	

p₂-teste bilateral

Apurou-se também a mortalidade em cada grupo e as suas causas. A mortalidade é significativamente superior no grupo de estudo. No entanto, as diferenças entre a mortalidade no internamento e após o internamento não se mostraram relevantes. Quanto à causa de morte, a principal foi a doença infecciosa, em ambos grupos.

Tabela 4 - Mortalidade e as suas causas. Diferenças estatísticas averiguadas pelo teste do Qui-Quadrado.

MORTALIDADE			
	Grupo de Estudo	Grupo de Controlo	p ₂
Faleceu	44%	9,5 %	p ₂ =0,006
No internamento	59,1%	100 %	p ₂ =0,205
Após internamento	40,9%	0 %	p ₂ =0,050
CAUSA DE MORTE			
Doença infecciosa	54,3%	100%	p ₂ =0,022
Patologia respiratória	40%	0%	p ₂ =0,007
Patologia neurológica	2,9%	0%	p ₂ =1,000
Patologia cerebro-vascular	2,9%	0%	p ₂ =1,000

p₂-teste bilateral

Relacionaram-se as patologias prévias e a mortalidade, tendo-se estabelecido uma associação entre a mortalidade no internamento e as disritmias e doença vascular (no grupo de estudo) e a insuficiência renal (no geral). Verificou-se que as disritmias aumentam o risco de morte intra-hospitalar em 46,8 vezes, a insuficiência renal apenas aumenta o risco em 5,6 vezes e a doença vascular parece diminuir o risco de mortalidade no internamento.

Tabela 5 - Relação entre patologias prévias e mortalidade no internamento segundo teste do Qui-quadrado / Fisher e logística binária.

	Faleceram	Não faleceram	p		
Doença vascular	12,5%	87,5%	p=0,037		
Disritmias	56,2%	43,8%	p=0,002		
Insuficiência renal	38,9%	61,1%	p=0,046		
	Coeficiente de regressão B (SE)	Teste de Wald p-value	Odds Ratio e ^B	Intervalo de confiança de Wald a 95% para e ^B	
				Extremo Superior	Extremo Inferior
Disritmias	3,845 (1,171)	p= 0,001	46,760	4,714	463,872
Doença Vascular	-3,474 (1,347)	p= 0,010	0,031	0,002	0,434
Insuficiência renal	1,722 (0,820)	p= 0,036	5,596	1,123	27,891
Constante	-2,218 (0,547)	p< 0,001	0,019		

Nota: R²= ,009 (Hosmer & Lemeshow); ,310 (Cox & Snell); ,482 (Nagelkerke). Modelo χ²=26,4 p<0,001.

Utilizou-se a classificação NYHA para caracterizar o impacto da patologia cardíaca prévia no grupo de estudo, e o *score* APACHE II para inferir a gravidade da doença que levou ao internamento (em ambos os grupos). Constatou-se que a maioria dos doentes tem um *score* NYHA de I ou II. Relacionou-se o *score* NYHA e a mortalidade no internamento, tendo-se verificado que *scores* mais elevados (III e IV) estão associados a uma maior mortalidade comparativamente a *scores* mais baixos (I e II) - 61,1% dos doentes com *scores* III ou IV faleceu no internamento, contra apenas 34,4% dos doentes com *scores* I ou II ($p=0,026$). A logística binária veio corroborar estes dados ao demonstrar que quando o *score* NYHA aumenta, o risco de mortalidade no internamento aumenta cerca de 3 vezes.

Tabela 6 - Relação entre a classificação NYHA e a mortalidade no internamento, segundo teste de Qui-quadrado e logística binária.

NYHA			
NYHA	Grupo de Estudo	Mortalidade	p
NYHA I e II	64%	34,4%	0,026
NYHA III e IV	36%	61,1%	

NYHA	Coeficiente de regressão B (SE)	Teste de Wald p-value	Odds Ratio e^B	Intervalo de confiança de Wald a 95% para e^B	
				Extremo Superior	Extremo Inferior
NYHA	1,119 (0,451)	$p=0,013$	3,061	1,263	7,414
Constante	-2,578 (0,655)	$p<0,001$	0,076		

Nota: $R^2= ,661$ (Hosmer & Lemeshow); ,158 (Cox & Snell); ,219 (Nagelkerke). Modelo $\chi^2=12,2$ $p<0,001$.

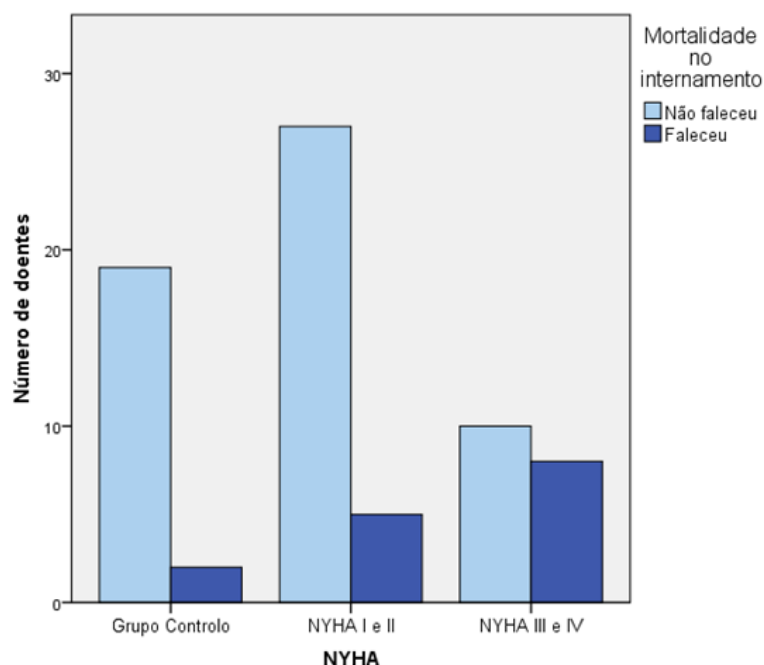


Figura 2 - Relação entre a classificação NYHA e a mortalidade.

Como se pode verificar no gráfico anterior, a mortalidade no internamento é inferior no grupo de controlo e mais relevante nos doentes com NYHA III ou IV.

No que concerne ao *score* APACHE II, observou-se que os doentes do grupo de estudo tendem a ter *scores* mais elevados que os doentes do grupo de controlo. Estabeleceu-se uma relação entre o *score* APACHE II e a mortalidade no internamento e, à semelhança da classificação NYHA, verificou-se que a mortalidade é tanto maior quanto mais elevado for o *score*.

Tabela 7 - Caracterização do *score* APACHE II por grupos e a respetiva mortalidade no internamento. Relação entre o *score* APACHE II e a mortalidade no internamento - teste de Fisher e logística binária.

GRUPOS				
APACHE II agrupado	Percentagem		Mortalidade	
	Estudo	Controlo	Estudo	Controlo
1 - 7	0%	23,8%	-	0%
8 - 14	30%	33,3%	13,3%	0%
15 - 21	34%	28,6%	11,8%	33,3%
22 - 28	24%	4,8%	41,6%	0%
29 - 35	12%	9,5%	66,7%	0%
Teste de Fisher			p ₂ =0,05	

	Coeficiente de regressão B (SE)	Teste de Wald p-value	Odds Ratio e ^β	Intervalo de confiança de Wald a 95% para e ^β	
				Extremo Superior	Extremo Inferior
APACHE II	0,131 (0,044)	p=0,003	1,140	1,046	1,243
Constante	-3,964 (1,015)	p<0,001	0,019		

Nota: R²=,424 (Hosmer & Lemeshow); ,141 (Cox & Snell); ,219 (Nagelkerke). Modelo χ²=10,8 p=0,001.

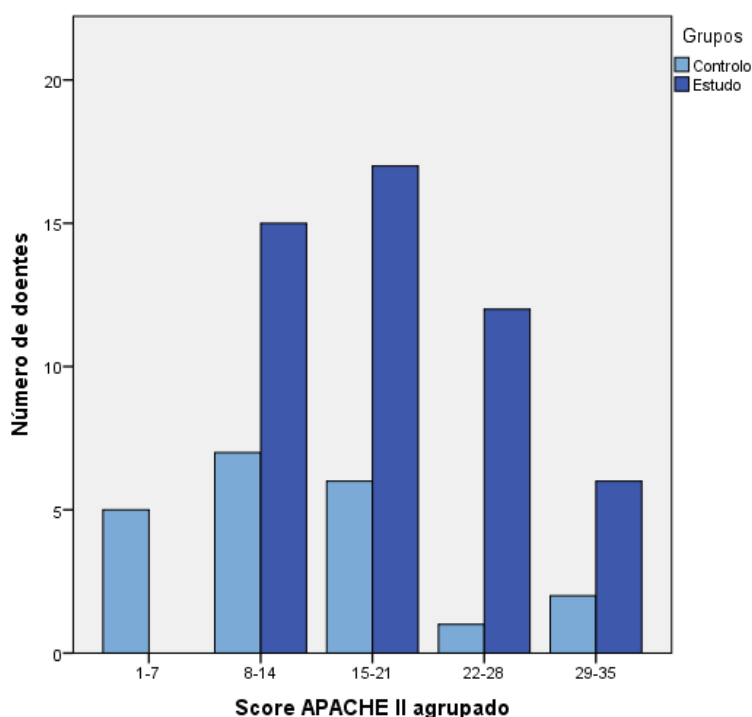


Figura 3 - APACHE II e mortalidade no internamento.

Tiveram-se também em conta as intercorrências no internamento, encontrando-se resumidas na tabela seguinte as mais relevantes. O choque, mais concretamente o séptico, foi a única intercorrência que se revelou estatisticamente diferente entre os dois grupos. De facto, o choque é, isoladamente, a intercorrência mais comum, sendo maioritariamente de origem séptica. As arritmias são também muito frequentes, devendo-se principalmente à fibrilhação auricular. Estudou-se a relação entre as intercorrências e a mortalidade no internamento, tendo-se verificado diferenças significativas entre o número de doentes que sobreviveram e os que faleceram quanto às arritmias, nomeadamente a fibrilhação auricular, ao choque, nomeadamente ao séptico, e distúrbios hidroelectrolíticos. A logística binária veio confirmar o papel preditor de mortalidade da fibrilhação auricular (aumenta o risco de morte 7,5 vezes) e do choque (aumenta o risco de morte 9,1 vezes).

Tabela 8 - Caracterização das intercorrências no internamento e relação com a mortalidade segundo o teste do Qui-Quadrado e logística binária.

INTERCORRÊNCIAS NO INTERNAMENTO			
	Estudo	Controlo	p
Arritmias	46%	33,33 %	p ₂ =1,000
Fibrilhação auricular	73,9%	28,6%	p ₂ =0,076
Isquémicas	2%	0 %	p ₂ =1,000
Choque	56%	14,3 %	p ₂ =0,004
Séptico	78,6%	100%	p ₂ =0,028
Cardiogénico	10,7%	0%	p ₂ =0,550
Hipovolémico	10,7%	0%	p ₂ =0,550
Outras	62%	76,19 %	p ₂ =0,285

	Faleceram	Não faleceram	Qui-Quadrado
Arritmias	36,7%	63,3%	p=0,008
Fibrilhação auricular	47,4%	52,6%	p=0,002
Choque	40%	60%	p=0,001
Choque séptico	40%	60%	p=0,006
Outras intercorrências	29,8%	70,2%	p=0,014
Intercorrências hidroelectrolíticas	46,2%	53,8%	p=0,024

Coeficiente de regressão B (SE)	Teste de Wald p-value	Odds Ratio e ^β	Intervalo de confiança de Wald a 95% para e ^β	
			Extremo Superior	Extremo Inferior
Fibrilhação auricular	2,020 (0,717)	p=0,005	7,536	1,848 30,730
Choque	2,212 (0,769)	p=0,004	9,133	2,024 41,203
Constante	-3,337 (0,753)	p<0,001	0,036	

p₂-teste bilateral

Nota: R²= ,906 (Hosmer & Lemeshow); ,286 (Cox & Snell); ,444 (Nagelkerke). Modelo χ²=23,9 p<0,001.

Relativamente à medicação no internamento, anexa-se uma relação das classes farmacológicas mais utilizadas. Destacam-se apenas os simpaticomiméticos, de utilização significativamente superior no grupo de estudo.

Tabela 9 - Medicação no internamento e diferenças entre grupos pelo teste do Qui-Quadrado.

MEDICAÇÃO NO INTERNAMENTO			
	Estudo	Controlo	p
Fármacos para o aparelho digestivo	92%	90,48%	=1,000
Medicamentos anti-infecciosos	86%	85,71%	=1,000
Corretivos da volemia e alterações eletrolíticas	84%	95,24%	=0,264
Diuréticos	80%	61,90%	=0,139
Fármacos de atuação no sistema nervoso central	80%	76,19%	=0,756
Anticoagulantes	76%	71,43%	=0,768
Fármacos para o aparelho respiratório	70%	57,14%	=0,410
Simpaticomiméticos	30%	4,76%	=0,027

p2-teste bilateral

Quanto à biometria, sinais vitais e parâmetros analíticos dos doentes, destacamos a pressão arterial sistólica e diastólica, temperatura, hemoglobina, hematócrito e taxa de filtração glomerular, cujas diferenças entre os grupos atingiu significado estatístico. O grupo de estudo apresenta pressões arteriais sistólicas e diastólicas mais baixas, temperatura mais elevada, hemoglobina e hematócrito mais baixos e uma taxa de filtração glomerular diminuída. A logística binária concluiu que a frequência cardíaca e a pressão arterial diastólica são preditores de mortalidade, sendo que o aumento da frequência cardíaca está associado a um aumento da mortalidade em 1,1 vezes, enquanto o aumento da pressão arterial diastólica incrementa a mortalidade em 0,9 vezes.

Também se tiveram em conta os valores das troponinas. As troponinas são tendencialmente mais duvidosas ou positivas no grupo de estudo mas, no entanto, não se estabeleceu relação com a mortalidade no internamento.

O mesmo se verificou com o índice cardiotorácico - os doentes do grupo A têm um índice significativamente superior, mas também não se estabeleceu relação com a mortalidade no internamento.

Pretendia-se avaliar parâmetros ecocardiográficos, estudando a existência de diferenças significativas entre os grupos e relacionando-as com a mortalidade. No entanto, tal não foi possível por dados insuficientes.

Tabela 10 - IMC, sinais vitais e parâmetros analíticos durante o internamento e a sua associação com a mortalidade.

IMC, SINAIS VITAIS E PARÂMETROS ANALITICOS							
Média ± Desvio padrão Mediana (Intervalo interquartil)			Kolmogorov- Smirnov	Shapiro- Wilk	Levene	Teste T	U Mann- Whitney
IMC	A	25,8 ± 4,5	0,048	0,115	0,464	p<0,990	
	B	25,8 ± 3,6	0,200	0,084			
PA s	A	127,7 ± 25,6	0,200	0,894	0,128	p=0,038	
	B	142,8 ± 31,7	0,152	0,185			
PA d	A	64,6 ± 16	0,200	0,186	0,890	p=0,024	
	B	74,2 ± 15,9	0,200	0,741			
FC	A	81 (27)	0,200	0,035	0,209		p=0,413
	B	78 (26)	0,044	0,047			
T ^a	A	36,8 ± 0,8	0,174	0,074	0,049	p=0,023	
	B	36,4 ± 0,5	0,200	0,821			
Hb	A	10,1 ± 1,6	0,200	0,296	0,339	p=0,001	
	B	11,7 ± 2,1	0,082	0,027			
Htc	A	30,7 ± 4,9	0,173	0,091	0,471	p=0,003	
	B	34,9 ± 6,2	0,145	0,193			
Leucócitos	A	11,4 (8,8)	0,011	0,000	0,253		p=0,374
	B	9,8 (8,4)	0,080	0,052			
PCR	A	5,9 (21,2)	0,000	0,000	0,970		p=0,461
	B	7,3 (13,8)	0,000	0,000			
Na ²⁺	A	141,6 ± 5,9	0,200	0,555	0,186	p=0,267	
	B	140 ± 4,7	0,022	0,260			
K ⁺	A	3,9 ± 0,8	0,200	0,338	0,449	p=0,377	
	B	4,1 ± 0,7	0,113	0,391			
Glicémia	A	133 (92)	0,029	0,003	0,586		p=0,435
	B	121,5 (33)	0,000	0,000			
U	A	61 (93)	0,001	0,000	0,477		p=0,081
	B	42 (60)	0,000	0,000			
Cr	A	1,1 (1,3)	0,000	0,000	0,093		p=0,110
	B	0,66 (0,53)	0,000	0,000			
TFG	A	47,7 (42,7)	0,000	0,000	0,647		p=0,001
	B	114,1 (91)	0,2	0,104			
Coeficiente de regressão B (SE)		Teste de Wald p-value	Odds Ratio e ^B	Intervalo de confiança de Wald a 95% para e ^B			
PA d	-0,134 (0,044)	0,002	0,875	0,803	0,953		
FC	0,052 (0,023)	0,021	1,054	1,008	1,101		
Constante	1,971 (2,433)	0,418	7,176				

Nota: R²= ,692 (Hosmer & Lemeshow); ,221 (Cox & Snell); ,344 (Nagelkerke). Modelo $\chi^2=17,8$ p<0,001.

Tabela 11 - Troponinas: diferenças na frequência e na mortalidade durante o internamento entre os grupos.

TROPONINAS				
	Estudo		Controlo	
Troponinas	Frequência	Mortalidade	Frequência	Mortalidade
Negativas	8,7%	0%	60%	33,3%
Duvidosas	69,6%	37,5%	20%	100%
Positivas	21,7%	40%	20%	0%
Qui-Quadrado	$p_2=0,022$			
TROPONINAS vs MORTALIDADE				
Teste de Fisher	$=0,859$			
Logística Binária	Estatística global do teste Rao: $p=0,811$			

p_2 -teste bilateral

Tabela 12 - Índice cardiotorácico: diferenças entre os grupos e relação com a mortalidade no internamento.

ÍNDICE CARDIOTORÁCICO					
Índice cardiotorácico	Mediana (Intervalo interquartil)	Kolmogorov -Smirnov	Shapiro-Wilk	Levene	U Mann-Whitney
Estudo	0,58 (0,095)	0,2	0,194	0,011	$p=0,014$
Controlo	0,55 (0,005)	0,039	0,006		
Logística binária		Estatística global do teste Rao: $p=0,098$			

4. Discussão

Analisando os motivos de internamento, verificou-se que as doenças infecciosas e respiratórias são uma das principais causas de internamento nos cuidados intensivos, o que já havia sido documentado em estudos anteriores.(18) De facto, a maioria dos doentes foi internado por infeções respiratórias graves.

Relativamente à história pregressa, constataram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto à dislipidemia, diabetes mellitus, patologia tiroideia e neoplasias. Destacam-se a dislipidemia e a diabetes mellitus como importantes fatores de risco cardiovasculares. Também se pode observar que o grupo de controlo tem menos patologia prévia, o que vai de encontro a resultados obtidos em outros estudos, em que se verificou uma muito maior prevalência de comorbilidades em doentes com patologias cardíacas, tanto pela existência de fatores de risco comuns, como diretamente pela doença cardíaca, através das alterações hemodinâmicas, inflamatórias e ativação de vias neurohumorais condicionada pela mesma.(19)

As patologias cardíacas mais comuns no grupo de estudo, por ordem de frequência, são: hipertensão arterial, doença vascular, insuficiência cardíaca, disritmias e, por último, patologia valvular. Resultados semelhantes também já haviam sido reportados em trabalhos anteriores.(20)

A mortalidade revelou-se significativamente superior no grupo de estudo, devendo-se maioritariamente, e em ambos os grupos, a doenças infecciosas e/ou respiratórias. Analisou-se a relação entre as comorbilidades e a mortalidade, tendo-se verificado uma associação entre a mortalidade no internamento e as disritmias, a doença vascular e a insuficiência renal, o que deixa claro o impacto das comorbilidades cardíacas na mortalidade em unidades de cuidados intensivos. De referir que resultados semelhantes também já haviam sido documentados anteriormente.(9, 20, 21) As disritmias são as entidades exclusivamente cardíacas, presentes quer nos antecedentes, quer como intercorrências, que mostraram ter a maior influência sobre a mortalidade, aumentando o risco de morte em quase 47 vezes. Segue-se a insuficiência renal (que também pode ter um componente vascular), responsável por um aumento do risco de mortalidade em aproximadamente 6 vezes. Já as doenças vasculares parecem não representar um risco para a mortalidade em cuidados intensivos.

Para corroborar esta relação entre as comorbilidades cardíacas e a mortalidade, estudou-se também a associação entre a classificação NYHA, um índice indireto de disfunção ventricular esquerda, e a mortalidade no internamento, tendo-se verificado uma associação significativa. Este facto vem de encontro à nossa hipótese de que as comorbilidades cardíacas

influenciam o *outcome*, condicionando uma maior mortalidade, e que quanto maior a sua gravidade, maior é a mortalidade associada. Neste sentido, seria importante apostar numa cuidadosa avaliação e abordagem das comorbilidades, tanto a nível dos cuidados intensivos como após a alta hospitalar.(7)

Foi também tido em conta o *score* APACHE II, que avalia a gravidade da doença, com base nas comorbilidades e doença aguda. O *score* APACHE II é significativamente superior no grupo A, o que se pode dever tanto ao maior número de comorbilidades que já se constatou que estes doentes apresentam, como à influência das mesmas na gravidade da doença aguda. Verificou-se uma relação importante entre o APACHE II e a mortalidade no internamento, tendendo a mortalidade a ser superior para valores do *score* APACHE II mais elevados, como seria expectável.(21)

No que concerne às intercorrências durante o internamento, o choque foi a intercorrência mais comum, sendo quase na sua totalidade de origem séptica. Apesar de as doenças infecciosas constituírem um dos principais motivos de internamento em ambos grupos, existe uma diferença estatisticamente relevante entre os grupos no que diz respeito ao choque, principalmente o séptico. Este facto sugere que as comorbilidades cardíacas podem condicionar uma pior evolução clínica, com progressão para choque séptico.

Tal como este estudo, têm sido vários os trabalhos acerca da relação entre as patologias cardíacas e o choque. A sépsis grave e o choque séptico, ao produzirem alterações hemodinâmicas, moleculares, metabólicas e estruturais, podem provocar depressão miocárdica por hipoperfusão e disfunção cardíaca.(22) Alguns trabalhos apontam para que até 50% dos doentes com sépsis grave e choque séptico apresentem alterações estruturais cardíacas.(23) No entanto, a evolução para choque séptico e a produção de alterações cardíacas também é condicionada pelas comorbilidades existentes - a sua presença altera o sistema imune e predispõem a infeções, pelo que a incidência e a mortalidade por choque séptico é superior em doentes com mais comorbilidades, sendo a insuficiência cardíaca uma das principais comorbilidades preditoras de mortalidade no choque séptico.(24) Assim, parece criar-se um ciclo vicioso em que as comorbilidades cardíacas condicionam a evolução para sépsis grave e choque séptico, que por sua vez agravam a patologia cardíaca de base, condicionando elevadas taxas de mortalidade.

Do mesmo modo, outros estudos, tal como este trabalho, referem a importância da fibrilhação auricular na mortalidade. Alguns estudos sugerem que esta seja apenas um indicador de gravidade, pelo que a maior mortalidade que se verifica em doentes que desenvolvem FA durante o internamento se deve realmente à maior gravidade da doença aguda.(11, 12) No entanto outros estudos sugerem que a FA leva a mais complicações durante o internamento, com implicações na mortalidade, e que condiciona por si só um maior tempo

de hospitalização. Parecem ser necessários mais estudos para averiguar o verdadeiro impacto da fibrilhação auricular na mortalidade dos doentes críticos.(25)

Relativamente à medicação realizada durante o internamento, constatou-se uma maior necessidade de administração de agentes inotrópicos no grupo de estudo, o que vai de encontro à elevada prevalência de choque que se verificou neste grupo.

A nível dos sinais vitais e parâmetros analíticos, apuraram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à pressão arterial sistólica e diastólica, temperatura, hemoglobina, hematócrito, taxa de filtração glomerular e troponinas. De acordo com os resultados obtidos, a média das pressões arteriais sistólica e diastólica é inferior, a temperatura tende a ser superior, a hemoglobina e o hematócrito tendem a ser mais baixos, a taxa de filtração glomerular é, em média, inferior e as troponinas tendem a ser positivas ou duvidosas no grupo A. Destes achados apenas a pressão arterial diastólica e a frequência cardíaca demonstraram uma correlação significativa com a mortalidade no internamento. Também de acordo com os nossos achados, alguns estudos relacionam a elevação da frequência cardíaca com um maior risco de eventos cardíacos e a um tempo de internamento superior nos cuidados intensivos.(26) Já a diminuição acentuada da pressão arterial diastólica pode ser um indicativo de falência cardiovascular, o que é característico no choque, pelo que o seu aumento é indicador de bom prognóstico e está associado a menor mortalidade.(27)

O aumento das troponinas, apesar de neste trabalho não ter mostrado uma correlação estatisticamente significativa com a mortalidade no internamento, é apontado em outros estudos como um fator de risco para eventos cardíacos e um preditor de falência multiorgânica e mortalidade (28), pelo que poderá ter interesse a sua avaliação rotineira nos doentes críticos.

4.1. Limitações do estudo

Neste trabalho, a idade média do grupo de estudo é significativamente superior ao grupo de controlo. Esta diferença é atribuível aos critérios de seleção dos doentes para cada grupo - sabe-se que a idade está associada à presença de mais comorbilidades, principalmente cardiovasculares, e a uma maior mortalidade.(6) Assim, ao selecionarmos doentes com patologia cardíaca prévia, é natural que o grupo de estudo tenha uma média de idades superior ao grupo de controlo. No entanto, admitimos, esta diferença de idades pode constituir um importante viés neste estudo.

Cabe também referir a impossibilidade de avaliar os parâmetros ecocardiográficos, devido à escassez de dados a esse respeito.

5. Conclusão

Neste trabalho encontramos uma associação negativa entre as comorbilidades e as intercorrências cardíacas e o prognóstico dos doentes críticos. As entidades determinantes para a evolução clínica dos doentes são as arritmias, especialmente a fibrilhação auricular. O impacto das comorbilidades cardíacas na mortalidade nas unidades de cuidados intensivos é corroborado pela associação entre a classificação NYHA e o *score* APACHE II com a mortalidade no internamento.

Admite-se, ainda, que a presença de comorbilidade cardíaca pode potenciar a disfunção cardiovascular, que se associa ao choque - particularmente ao choque séptico, sugerindo uma potencial espiral deletéria entre a perturbação cardíaca e a agressão infecciosa.

Bibliografia

1. WHO. Cardiovascular disease: WHO; 2015 [updated 01-2015;23-04-2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Óbitos por algumas causas de morte [Internet]. Fundação Francisco Manuel dos Santos. 2015 [cited 23-4-2015]. Available from: <http://www.pordata.pt/Portugal/Ambiente+de+Consulta/Gr%C3%A1fico>.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European heart journal*. 2014;35(42):2950-9. PubMed PMID: 25139896.
4. Kaufmann PA, Smolle KH, Krejs GJ. Short- and long-term survival of nonsurgical intensive care patients and its relation to diagnosis, severity of disease, age and comorbidities. *Current aging science*. 2009;2(3):240-8. PubMed PMID: 20021418.
5. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Critical care (London, England)*. 2009;13(2):R45. PubMed PMID: 19335921. Pubmed Central PMCID: 2689489.
6. Puchades R, Gonzalez B, Contreras M, Gullon A, de Miguel R, Martin D, et al. Cardiovascular profile in critically ill elderly medical patients: prevalence, mortality and length of stay. *European journal of internal medicine*. 2015;26(1):49-55. PubMed PMID: 25582073.
7. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman MW, Geelhoed E, Lee KY, et al. Determinants of long-term survival after intensive care. *Critical care medicine*. 2008;36(5):1523-30. PubMed PMID: 18434893.
8. Norena M, Wong H, Thompson WD, Keenan SP, Dodek PM. Adjustment of intensive care unit outcomes for severity of illness and comorbidity scores. *Journal of critical care*. 2006;21(2):142-50. PubMed PMID: 16769457.
9. Esper AM, Martin GS. The impact of comorbid [corrected] conditions on critical illness. *Critical care medicine*. 2011;39(12):2728-35. PubMed PMID: 22094497.
10. Booker KJ, Holm K, Drew BJ, Lanuza DM, Hicks FD, Carrigan T, et al. Frequency and outcomes of transient myocardial ischemia in critically ill adults admitted for

noncardiac conditions. American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses. 2003;12(6):508-16; discussion 17. PubMed PMID: 14619356.

11. S. Ayed SA, N. Tilouche, H. Ali, R. Gharbi, M. Hassen and S. Elatrous. New Onset of Atrial Fibrillation in a Medical ICU: Prevalence and Risk Factors. International Journal of Clinical Medicine,. 2012 2012;3(7):582-6.

12. Malik A, Candilio L, Hausenloy DJ. Atrial Fibrillation in the Intensive Care Setting. Journal of the Intensive Care Society. 2013;14(2):141-9.

13. van Diepen S, Granger CB, Jacka M, Gilchrist IC, Morrow DA, Katz JN. The Unmet Need for Addressing Cardiac Issues in Intensive Care Research*. Critical care medicine. 2015;43(1):128-34. PubMed PMID: 00003246-201501000-00015.

14. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. Rev Port Cardiol. 2010;29(03):331-50.

15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European heart journal. 2012;33(21):2719-47. PubMed PMID: 22922413.

16. Juneja D, Singh O, Nasa P, Dang R. Comparison of newer scoring systems with the conventional scoring systems in general intensive care population. Minerva anesthesiologica. 2012;78(2):194-200. PubMed PMID: 22095102.

17. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. Critical care (London, England). 2010;14(2):207. PubMed PMID: 20392287. Pubmed Central PMCID: PMC2887099.

18. Baldwin MR, Narain WR, Wunsch H, Schluger NW, Cooke JT, Maurer MS, et al. A prognostic model for 6-month mortality in elderly survivors of critical illness. Chest. 2013;143(4):910-9. PubMed PMID: 23632902. Pubmed Central PMCID: PMC3616685.

19. van Deursen V, Damman K, van der Meer P, Wijkstra P, Luijckx G-J, van Beek A, et al. Co-morbidities in heart failure. Heart Fail Rev. 2014;19(2):163-72.

20. Johnston JA, Wagner DP, Timmons S, Welsh D, Tsevat J, Render ML. Impact of different measures of comorbid disease on predicted mortality of intensive care unit patients. *Medical care*. 2002;40(10):929-40. PubMed PMID: 12395026.
21. Quach S, Hennessy DA, Faris P, Fong A, Quan H, Doig C. A comparison between the APACHE II and Charlson Index Score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC health services research*. 2009;9:129. PubMed PMID: 19643010. Pubmed Central PMCID: PMC2731744.
22. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of critical care*. 2014;29(4):500-11. PubMed PMID: 24794044.
23. Smeding L, Plotz FB, Groeneveld AB, Kneyber MC. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock. *Shock (Augusta, Ga)*. 2012;37(5):449-56. PubMed PMID: 22301606.
24. Ayala-Ramirez OH, Dominguez-Berjon MF, Esteban-Vasallo MD. Trends in hospitalizations of patients with sepsis and factors associated with inpatient mortality in the Region of Madrid, 2003-2011. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2014;33(3):411-21. PubMed PMID: 24078023.
25. Kanji S, Williamson DR, Yaghchi BM, Albert M, McIntyre L. Epidemiology and management of atrial fibrillation in medical and noncardiac surgical adult intensive care unit patients. *Journal of critical care*. 2012;27(3):326 e1-8. PubMed PMID: 22226423.
26. Sander O, Welters ID, Foex P, Sear JW. Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications. *Critical care medicine*. 2005;33(1):81-8; discussion 241-2. PubMed PMID: 15644652.
27. Brunauer A, Kokofer A, Bataar O, Gradwohl-Matis I, Dankl D, Dunser MW. The arterial blood pressure associated with terminal cardiovascular collapse in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2014;18(6):719. PubMed PMID: 25524592. Pubmed Central PMCID: PMC4299308.
28. Baron JM, Lewandowski EL, Januzzi JL, Bajwa EK, Thompson BT, Lewandowski KB. Measurement of high-sensitivity troponin T in noncardiac medical intensive care unit patients. Correlation to mortality and length of stay. *American journal of clinical pathology*. 2014;141(4):488-93. PubMed PMID: 24619748.

