



Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Centro de Ciências da Saúde

Faculdade de Medicina

Instituto do Coração Edson Saad

Programa de Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia

Dissertação de Mestrado

**Mortalidade e características clínicas associadas a indivíduos internados
em hospital terciário com insuficiência cardíaca de fração de ejeção
normal, intermediária e reduzida.**

Linha de pesquisa: Insuficiência cardíaca e cardiomiopatias

Orientadores

Prof^a. Dr^a. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Basílio de Bragança Pereira

Rio de Janeiro/ RJ

2020

Agradecimentos

À Deus pela saúde e força para manter minha dedicação e superar as dificuldades.

A orientadora Professora Doutora Glaucia Maria Moraes pelo incentivo e correções valorosas, bem como aos professores Basílio de Bragança Pereira e a professora Emília Matos do Nascimento pela análise estatística e preciosas orientações.

A Universidade Federal do Rio de Janeiro, especialmente a toda equipe da cardiologia e da pós-graduação bem como seus funcionários, pelo valoroso convívio traduzido em ensinamentos de sabedoria diários.

Ao Hospital Barra D'or, diretores, coordenadores e toda equipe da cardiologia e unidade cardiointensiva pela oportunidade que hoje vislumbro firmado pela confiança no mérito e ética.

Pelo apoio imensurável de Dr. Plinio Resende do Carmo Junior, Dr. João Luiz Fernandes Petriz e Dr. Bruno Ferraz além de outros médicos do staff que foram imprescindíveis parceiros nesta caminhada.

Aos Familiares, que me acompanharam neste trajeto pelo apoio incondicional mesmo diante das ausências e dificuldades.

E por fim a todos que direta e indiretamente fizeram parte desta conquista o meu sincero agradecimento.

Sumário

1. Introdução- - - - -	6
2. Revisão Bibliográfica- - - - -	7
2.1. Introdução - - - - -	7
2.2. Epidemiologia- - - - -	7
2.3. Fisiopatologia- - - - -	9
2.4. Etiologia- - - - -	10
2.5. Diagnóstico clínico- - - - -	12
2.6. Fatores Associados - - - - -	13
2.7. Classificação- - - - -	15
2.8. Diagnóstico complementar- - - - -	16
2.9. Tratamento- - - - -	24
2.10. Prognóstico- - - - -	26
3. Justificativa- - - - -	27
4. Hipótese- - - - -	27
5. Objetivo Geral - - - - -	30
5.1. Objetivos Específicos - - - - -	30
6. Metodologia - - - - -	31
6.1. Aspectos Éticos - - - - -	31
6.2. Local dos estudos - - - - -	31
6.3. Delineamento dos estudos - - - - -	31
6.4. Critérios de inclusão - - - - -	34
6.5. Critérios de exclusão - - - - -	34
7. Artigo 1- - - - -	35
8. Artigo 2 - - - - -	56
9. Considerações finais - - - - -	71
10. Referências Bibliográficas - - - - -	74
11. Anexo 1 - - - - -	87

Lista de abreviaturas

AHA American Heart Association

ANP Peptídeo natriurético atrial

AVP Arginina vasopressina

BNP Peptídeo Natriurético Cerebral

CNP Peptídeo Natriurético Tipo C

DAC Doença arterial coronariana

DC Doença de Chagas

DLP Dislipidemia

DNP Peptídeo Natriurético Dendroapsis

EDC Ecodopplercardiografia

FA Fibrilação atrial

FE Fração de ejeção

HAS Hipertensão arterial sistêmica

IA Inibidores da aldosterona

IC Insuficiência cardíaca

ICFEI Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

ICFEP Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFER insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA Inibidores da enzima conversora de angiotensina

NT – Pro BNP N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B

PAE Pressão atrial esquerda

PCR Proteína C reativa

RMC Ressonância magnética cardíaca

SNS Sistema nervoso simpático

SRAA Sistema renina angiotensina aldosterona

1- Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares.¹

Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou uma diretriz com mudanças na classificação de fração de ejeção. Surgiu o conceito de IC com fração de ejeção (FE) intermediária, que incluiu a faixa de FE entre 40 e 49%.² Os dados lacunares desta zona cinza e intermediária, permitem o fomento de novas hipóteses. Esta classificação pode representar um perfil diagnóstico distinto com risco singular comparado a IC de ejeção normal e reduzida, tendo características e desfechos específicos que podem demandar estratégias terapêuticas individualizadas.

O objetivo deste projeto é avaliar, através da análise retrospectiva, indivíduos por IC com internação hospitalar, identificando características próprias de ICFEP, ICFER e ICFEI, relação entre os três grupos, com análise e discussão das características clínicas, desfechos e repercussões clínicas dos resultados ressaltando as características distintas encontradas na ICFEI com a proposta de elaboração de dois artigos.

O primeiro artigo, já submetido, tem como tema a análise e discussão das características clínicas, e repercussões clínicas dos resultados ressaltando as características distintas mortalidade, no seguimento de aproximadamente 3 anos com análise univariada, multivariada e da árvore de sobrevivência, dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEI) .

O segundo artigo tem como tema a mortalidade na insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEI) e suas características em relação a mortalidade por múltiplas causas e discussão com suas repercussões e características específicas. Este artigo encontra-se em fase de análise e revisão para posterior publicação.

2- Revisão Bibliográfica

2.1 Definição

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. As alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica.^{1, 3,4.}

2.2 Epidemiologia

A organização mundial de saúde definiu a insuficiência cardíaca (IC) como prioridade entre as doenças crônicas que necessitam de especial prevenção primária em todo mundo. ⁵

A prevalência de IC depende da definição aplicada, porém estima-se que esteja entre 1-2% da população dos países desenvolvidos, aumentando para mais de 10% quando se considera maiores de 70 anos de idade. ^{6, 7, 8,9 .}

A insuficiência cardíaca (IC) é a terceira causa de morte cardiovascular nos países desenvolvidos e uma importante causa de morbidade e hospitalização ^{10,11}.

A mortalidade por IC no Brasil, entretanto tem decrescido em todas as suas grandes regiões geoeconômicas. Somente na região Norte e Nordeste apresentou maior incidência¹². A mortalidade proporcional por IC aumentou com o avançar da idade em todas as regiões brasileiras nos dois sexos. Sendo as mais altas porcentagens observadas entre as mulheres. ¹³

A IC apresenta alta morbimortalidade, e sua prevalência tende a aumentar com o envelhecimento populacional e com o aumento da sobrevivência dos pacientes que vivenciam eventos coronarianos agudos. ¹⁴

As projeções de dados estatísticos indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente 30 milhões de pessoas (15% da população total). Isso deve resultar na multiplicação dos casos de IC e dos gastos com essa patologia ^{15, 16}.

Os dados indicam uma tendência de aumento da prevalência de IC por diferentes fatores tornando esta patologia especialmente importante em um contexto sócio econômico e demográfico. Este fato evidencia a necessidade de estudos que propiciem hipóteses para elaboração de novas estratégias de prevenção e tratamento desta doença cada vez mais prevalente no Brasil e no mundo.

2.3 Fisiopatologia

A síndrome clínica da insuficiência cardíaca representa um somatório de múltiplas alterações anatômicas, funcionais e biológicas que interagem entre si. Nenhum dos modelos descritos conseguiu explicar a lenta progressão da doença. A IC foi descrita como uma enfermidade progressiva que acomete o músculo cardíaco, com perda de massa muscular o que prejudica o miocárdio em sua função de manter a contratilidade adequada. Este evento índice pode começar de modo abrupto, como no caso do infarto agudo do miocárdio (IAM); pode ter início gradual ou insidioso, como na sobrecarga de pressão ou de volume; ou ser hereditário, conforme acontece em várias cardiomiopatias genéticas. Estes eventos produzem declínio da capacidade de bombeamento do coração^{17, 18,19}.

A maioria dos pacientes pode permanecer assintomático por tempo variável em decorrência de ativação de mecanismos adaptativas neuro-hormonais, dentre os quais se destacam os sistemas renina angiotensina aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNS). Essas adaptações são capazes de sustentar ou modular a função ventricular em níveis próximos ao normal. Em longo prazo, outro mecanismo adaptativo é o remodelamento ventricular, em que fatores neuro-hormonais, mecânicos e, possivelmente, genéticos alteram o tamanho, a forma e a função ventricular. Este processo contribui para a perda da função, falência dos mecanismos adaptativos e aparecimento dos sintomas. ^{17,20}.

2.4-Etiologia

Os estudos clássicos de Framingham ²¹ e Rotterdam ⁸ já apontavam que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença arterial coronariana (DAC) são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de IC, sendo que no Brasil a doença de Chagas é apontada como uma causa importante.

Um maior conhecimento e uma melhor compreensão sobre a IC é necessário para que as desigualdades no acesso aos serviços de saúde, tão evidentes entre os pacientes portadores desta doença, sejam minimizadas, mas também seja possível aliviar causas removíveis de IC na população brasileira ⁴.

A melhora das condições socioeconômicas, tratamento da hipertensão e medidas de prevenção da febre reumática reduziu significativamente a incidência da IC por essas causas. Atualmente a industrialização e urbanização mudaram o estilo de vida alterando hábitos como dieta alimentar, fumo, falta de exercícios físicos e estresse predispondo pessoas à síndrome metabólica. A complexidade causal da IC transforma esta síndrome clínica em doença não homogênea e provavelmente a incidência e a mortalidade diferem entre as múltiplas causas. A estratégia de prevenção primária é mais ampla e complexa do que as demais doenças. A IC é consequência comum de várias doenças, destacando-se, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e doenças coronarianas ^{1,22,23}. A América Latina tem em seus sistemas de saúde peculiaridades sociais, econômicas e culturais com um perfil clínico distinto. ²⁴.O baixo investimento na saúde, acesso inadequado ao atendimento e acompanhamento insuficiente nos serviços em nível primário ou terciário são potenciais fatores de risco, e,

conseqüentemente, inúmeros processos fisiopatológicos favorecem o desenvolvimento da IC ⁴.

Os avanços terapêuticos no tratamento de cardiopatias como o infarto agudo do miocárdio, da hipertensão arterial e mesmo da própria IC, levam a maior sobrevivência e conseqüente aumento da prevalência e de internações hospitalares por essa síndrome, gerando altos custos para países cuja população idosa é crescente^{1, 22, 23, 25}.

Nosso país ainda apresenta controle inadequado de hipertensão arterial e diabetes, e a persistência de doenças negligenciadas está entre causas frequentes da IC. A doença reumática e a doença de Chagas (DC) ²⁶. Embora menos relevantes do que no passado, continuam presentes, gerando quadros graves. Esta última esteve relacionada ao atendimento ambulatorial de até 21% de portadores de IC ²⁴.

Em subanálise envolvendo dados de dois ensaios clínicos multicêntricos, a cardiopatia chagásica causou IC em pacientes mais jovens, com pior qualidade e anos de vida, quando comparada a outras etiologias. ²⁶

Os dados do BREATHE (Brazilian Registry of Acute Heart Failure) ²⁴, um importante registro de dados sobre IC de nosso país, mostraram como principal causa de re-hospitalizações a má aderência à terapêutica básica para IC, além de elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, posicionando o Brasil como uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental.

Estudo transversal em programa de Atenção Primária corroborou a alta prevalência de pacientes com risco para IC e com disfunção ventricular

assintomática, confirmando a necessidade de intervenção precoce e adequada no serviço básico de saúde ^{27, 28}.

A realização de criteriosa anamnese e exame físico com rastreamento dos fatores de risco são fundamentais para o diagnóstico da síndrome clínica de insuficiência cardíaca e entendimento de seus fatores associados e prognóstico

2.5 Diagnóstico clínico

A maioria dos pacientes com IC procura atendimento médico com queixa de intolerância aos esforços por dispneia e fadiga associadas ou não a edema. Dispneia, o mais predominante sintoma de IC, é descrita pelo paciente como sensação de progressivo esforço respiratório, podendo ocorrer no repouso ou durante o esforço físico. Ortopnéia e dispneia paroxística noturna geralmente ocorrem em estágios mais avançados de IC. O segundo sinal cardinal de IC é a fadiga, sintoma inespecífico descrito como sensação de peso nos membros, relacionado principalmente com hipoperfusão, redução na capacidade de vasodilatação e metabolismo do musculo esquelético. Alguns pacientes podem apresentar-se inicialmente com queixa isolada de edema. Muitos desses pacientes apresentam uma redução tão gradativa na tolerância aos esforços que acabam por não relatar tais limitações a não ser que sejam objetivamente questionados. ^{29,19} .

A IC aguda, definida pela rápida instalação ou piora dos sintomas de IC, é uma situação com perigo a vida que requer avaliação urgente de tratamento, tipicamente levando a admissão hospitalar. A IC aguda pode se apresentar como uma primeira ocorrência, ou mais frequentemente como consequência de uma

descompensação de uma IC crônica. A IC aguda pode ser causada por uma disfunção cardíaca primária ou precipitada por fatores extrínsecos.^{2, 30}.

2.6 Fatores Associados

A IC é uma síndrome que possui múltiplos fatores de risco em sua gênese tornando difícil a sua prevenção e seguimento. Estudos demonstram que comorbidades como a hipertensão (HAS), doença arterial coronariana (DAC), dislipidemia (DLP), anemia e diabetes mellitus estão presentes em uma variedade de combinações da doença associadas à IC ¹⁵.

A definição de anemia é o achado de redução absoluta de hemácias que pode ser determinada por análises específicas do volume sanguíneo, entretanto, com alto custo. Porém na prática clínica ela é definida com parâmetros como a redução da concentração de hemoglobina e hematócrito. De acordo com a OMS com nível sérico de Hb < 13mg/dl em homens ou < 12 mg/dl em mulheres é considerado anemia, mas esta definição ainda não foi validada ³¹. Estudos mostraram uma ampla variação de prevalência de anemia (de 17 a 70%) nos pacientes com IC, que resulta de suas diferentes definições, diferenças demográficas, comorbidades, tipos de estudo e severidade da doença ^{32,33, 34}.

A etiologia da anemia de pacientes com IC é multifatorial. Pacientes com doença renal crônica, diabete mellitus, idade avançada ou IC grave têm maior risco de anemia. ^{33, 34}.

A IC pode causar anemia por diferentes mecanismos fisiopatológicos e ambas compartilham vários fatores de risco. Pacientes com IC frequentemente apresentam deficiências hematimétricas, especialmente de ferro ^{35,36}.A

presença de inflamação crônica da IC é uma importante causa de deficiência funcional de ferro e de resistência a eritropoietina. ³⁷,Níveis inadequados de eritropoietina são comumente encontrados pela associação com disfunção renal ³⁸,além de alterações na medula óssea que podem contribuir para o quadro ³⁹ .

Os sintomas de cardiomiopatia chagásica, isquêmica e hipertensiva tendem a aparecer com progressão da doença de base, e a melhoria das terapêuticas nas últimas décadas promoveu um prognóstico mais favorável. A prevalência da cardiomiopatia chagásica e isquêmica é maior no sexo masculino diferindo da cardiomiopatia hipertensiva que foi mais frequente no sexo feminino como demonstra Levy e cols. Este estudo mostra maior risco de IC mulheres de idade avançada pela perda do efeito protetor cardiovascular após a menopausa. ^{15, 16} .

A hipertensão é a mais prevalente das doenças concomitantes, presente em aproximadamente dois terços dos pacientes¹⁹. Esta comorbidade é associada com aumento do risco desenvolver a IC, e a terapia anti-hipertensiva diminui seu risco. Um estudo prospectivo realizado em 2015 em uma população com IC mostrou haver associação de níveis de pressão arterial sistólica e diastólica elevados com elevadas taxas de eventos adversos o que mostra a importância do controle da pressão arterial nessa população ⁴⁰.

A IC e a disfunção renal crônica frequentemente coexistem, dividindo muitos fatores de risco (diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) , concorrendo para piorar o prognóstico ^{41 42}. A síndrome cardiorrenal é caracterizada por agravamento da função renal durante a hospitalização por insuficiência cardíaca, ou logo após a alta, apesar da melhora sintomática pelo tratamento com diuréticos e manutenção do volume intravascular adequado. ⁴³.

Disglicemia e diabetes são muito comuns em associação a IC e o diabetes é associado a piora funcional e pior prognóstico. Em pacientes com ICFER medidas terapêuticas como o uso de betabloqueadores reduzem morbidade e mortalidade com similar benefício em pacientes com e sem diabetes. ⁴⁴, ⁴⁵.Embora o controle rígido do nível glicêmico altere o risco cardiovascular sua indicação não é consensual ⁴⁶. Em pacientes com IC sem tratamento para diabetes níveis aumentados de hemoglobina glicada são associados a maior taxa de eventos cardiovasculares, embora estudos mostrem que após início do tratamento esta associação não é verdadeira ⁴⁷ .

A fibrilação atrial (FA) é comum em IC podendo ser causa ou consequência desta patologia. ², ³⁰. Em estudo recente a FA foi mais comum em pacientes com IC de fração de ejeção preservada em comparação com a fração intermediária e reduzida sendo associada ao risco de morte, hospitalização e eventos isquêmicos de forma similar entre estes grupos ⁴⁸.

Os idosos com insuficiência cardíaca descompensada apresentam frequentemente fatores predisponentes como: deterioração cognitiva, as comorbidades frequentes, a polifarmácia, o uso de fármacos com atividade anticolinérgica(furosemida e digoxina) ⁴⁹, o que pode favorecer o aparecimento de delirium. ⁵⁰.

2.7- Classificação

Do ponto de vista funcional, os indivíduos com IC podem ser classificados em classe I caracterizada pela ausência de dispneia; II com sintomas em atividades rotineiras; III com sintomas deflagrados em atividades leves e pequenos esforços e IV quando os sintomas se apresentam em repouso ⁵¹.

A classificação da doença também pode ser realizada considerando o estágio clínico e evolução da doença. O estágio A contempla pacientes com fatores de risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural. O estágio B é caracterizado pela presença de lesão estrutural, mas sem sintomas atribuíveis a doença. O estágio C é definido pela presença de sintomas da doença. O estágio D apresenta indivíduos com sintomas refratários às terapias instituídas. Nos estágios A e B são necessárias medidas predominantemente preventivas. O estágio C demanda a adoção de medidas terapêuticas e ou procedimentos especializados e no estágio D, a avaliação multidisciplinar para o transplante cardíaco e cuidados paliativos são necessários. Salienta-se que esse modo de avaliação inclui a prevenção em virtude do risco, ou do aparecimento da doença assintomática, possibilitando métodos preventivos mais eficazes ⁵².

A metade dos pacientes internados apresentam IC sistólica e, em número igual, se apresentam os pacientes com IC de fração de ejeção normal. A mortalidade hospitalar é elevada, com cerca de 4% em um grande número de estudos e é maior nos hospitais terciários atingindo 10 a 16%⁵³.

Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou uma nova diretriz com mudanças na classificação de fração de ejeção. Surgiu o conceito de IC com fração de ejeção (FE) intermediária, que inclui a faixa de FE entre 40 e 49%. O objetivo desta nova definição é melhor caracterizar este estrato de pacientes com fração intermediária fomentando estudos sobre o tema. Desta forma, a IC foi classificada em 3 subtipos conforme a FE: ICFEP (IC com FE normal; FE \geq 50%), ICFEI (IC com FE intermediária) e ICFER (IC com FE reduzida; FE \leq 40%). Há grande dificuldade no diagnóstico de ICFEP já que na ICFER se verifica

alterações ecocardiográficas exuberantes que justificam o quadro clínico. Na ICFEP, não se encontra dilatação do VE, mas observa-se hipertrofia das paredes e/ou aumento do átrio esquerdo denotando aumento das pressões de enchimento, presentes na disfunção diastólica. Os indivíduos com ICFEI apresentam disfunção diastólica presente e com disfunção sistólica mais sutil do que os indivíduos com fração de ejeção reduzida, indicando que esta categoria de IC pode ter um prognóstico melhor que a ICFER e pior que a ICFEP. A ICFEI portando pode ter resposta diferenciada as medidas preventivas e terapêuticas podendo ser uma classe de IC distinta das demais demandando uma avaliação específica.

A antiga diretriz brasileira de IC cita a classificação da doença quanto a fração de ejeção, onde $< 50\%$ é considerada reduzida, e $> 50\%$ é considerada preservada. Esta classificação permite separar as classes de IC em sistólica, de pior prognóstico e mais relacionada a etiologia isquêmica, e a IC sem disfunção sistólica, porém com elevadas pressões de enchimento, de aparecimento mais tardio e etiologia relacionada a síndrome metabólica com evolução e resposta terapêutica diferenciada^{1, 54}.

A diretriz brasileira de IC publicada em 2018 introduz esta classificação publicada de acordo com a fração de ejeção considerando esta nova faixa sempre considerada como “zona cinzenta da fração de ejeção” e não recebendo esta denominação específica em antigas diretrizes. Pacientes com ICFEI podem representar diferentes fenótipos, incluindo pacientes em transição da ICFEP para ICFER, ou vice-versa, quando ocorre recuperação da fração de ejeção após tratamento adequado da ICFER. Estes pacientes podem ser classificados como ICFEI ou até ICFEP, quando há recuperação total da fração de ejeção, porém

devem ser avaliados com cuidado, uma vez que mantêm risco adicional de eventos clínicos adversos. ⁴.

Um diagnóstico mais preciso de insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção preservada (ICFEP) permanece um desafio. A Sociedade Europeia de Cardiologia recomendou em 2020 um novo consenso diagnóstico em diferentes etapas incluindo avaliação ambulatorial, com sinalização dos sinais e sintomas. O segundo passo é baseado em critérios ecocardiográficos, incluindo a velocidade diastólica do anel mitral (E'), pressões de enchimento, índice de massa do ventrículo esquerdo, volume do átrio esquerdo, espessura relativa do ventrículo esquerdo, velocidade de regurgitação tricúspide e deformidade longitudinal global do ventrículo esquerdo e na dosagem de biomarcadores como peptídeo natriurético cerebral. As etapas adicionais testes funcionais podem ser necessários.⁵⁵

Estudos sugerem que o conceito de que ICFEI seria uma categoria intermediária e distinta , com prognóstico diferenciado ^{56, 57, 58} gerando a hipótese de que seu tratamento poderia ser individualizado, o que poderia justificar mudanças profundas nas diretrizes e o fomento para novos estudos. Porém mudanças não justificadas por dados robustos podem trazer terapêuticas fúteis, com risco de prejuízo aos pacientes e aos sistemas de saúde. Os dados lacunares desta classificação intermediária, permitem o fomento de novas hipóteses. A importância desta classificação em faixa intermediária permanece incerta.

Na descompensação aguda da IC é fundamental racionalizar esforços e medidas para permitir ações rápidas e específicas contra esta condição que ameaça a vida. Neste sentido umas das primeiras medidas a serem realizadas

é a classificação do estado volêmico e hemodinâmico através do exame físico à beira do leito pela presença de sinais e sintomas de congestão (seco se ausente ou úmido se presentes) e ou sinais ou sintomas de hipoperfusão (quente se ausentes ou frio se presentes). Esta classificação do perfil hemodinâmico ajuda a guiar a terapêutica na fase inicial e carrega informação prognóstica. ²

2.8- Diagnóstico complementar

O eletrocardiograma (ECG) é um componente-padrão da avaliação inicial de um paciente com suspeita de IC, porque ele pode fornecer sinais importantes em relação à IC incidente, auxiliando também na investigação de episódios de descompensação em pacientes previamente diagnosticados. Em pacientes com IC, o ECG é poucas vezes normal, mas pode apenas mostrar alterações inespecíficas; assim, tal como na radiografia do tórax, o valor preditivo positivo do ECG ultrapassa em grande escala seu valor preditivo negativo nesse contexto ¹⁹.

Fibrilação atrial e sobrecarga atrial e/ou ventricular esquerda são achados eletrocardiográficos comuns em pacientes com IC, especialmente ICFEP e ICFEI. Bloqueio de ramo esquerdo e zona inativa em parede anterior, por outro lado, são bons preditores de disfunção sistólica mais importante como na ICFER. O eletrocardiograma é fundamental para o diagnóstico de bradiarritmias e taquiarritmias (principalmente fibrilação ou flutter atrial), que podem ser a causa ou fator precipitante de IC. Etiologia isquêmica é um importante diagnóstico diferencial e pode ser suspeitada pela presença de zonas inativas, enquanto bloqueio de ramo direito, isolado ou associado a bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, sugere fortemente o diagnóstico de cardiopatia chagásica em

pacientes com epidemiologia positiva. A largura do QRS é um importante fator prognóstico independente e ajuda a identificar candidatos à terapêutica de ressincronização. ²²

A radiografia de tórax pode fornecer dados relevantes também para o diagnóstico diferencial contribuindo para o diagnóstico de ICFER. A cardiomegalia (índice cardiotorácico > 0,5) associada a sinais de congestão pulmonar (redistribuição vascular para os ápices, edema intersticial e/ou alveolar e derrame pleural) são úteis marcadores de disfunção ventricular e/ou elevação das pressões de enchimentos. ⁵⁹

No entanto, IC pode ocorrer sem cardiomegalia, principalmente em pacientes com IC aguda ou com função sistólica preservada como na ICFEP. A relação entre as alterações radiológicas e os dados hemodinâmicos depende não só da gravidade da disfunção cardíaca, mas também da sua duração. Em pacientes com IC crônica os sinais de congestão venosa podem estar ausentes, mesmo na presença de pressões de enchimento elevadas. Por outro lado, os sinais radiológicos de congestão podem persistir mesmo quando as alterações hemodinâmicas já foram otimizadas com o tratamento. Na radiografia a etiologia da IC pode ser sugerida pela análise da forma da silhueta cardíaca ou pela presença de calcificação em topografia valvar ou de pericárdio. Radiografia de tórax pode ainda identificar presença de doença pulmonar, responsável pelos sintomas ²².

A ecodopplercardiografia (EDC) é um método rápido, seguro e largamente disponível que fornece diversas informações funcionais e anatômicas de grande importância. É útil na confirmação diagnóstica, avaliação da etiologia, do modelo fisiopatológico, do modelo hemodinâmico, do prognóstico e para indicar

possíveis alternativas eletrocardiográfico típico. O parâmetro mais importante para quantificação da função sistólica de VE é a fração de ejeção, fundamental para diferenciar a IC diastólica da IC sistólica e para definir tratamento. Deve ser obtida preferencialmente pelo método de Simpson, que apresenta melhor correlação com a ressonância magnética cardíaca (RMC), principalmente em ventrículos esféricos ou com doença segmentar. Análise da função diastólica do VE, realizada através do fluxo mitral, fluxo de veia pulmonar e doppler tecidual do anel mitral pode ser de grande utilidade na confirmação diagnóstica de IC diastólica, fornece importante informação prognóstica e ajuda a diferenciar cardiomiopatia restritiva de pericardite constrictiva. Em especial, o doppler tissular é um método que avalia a velocidade de movimentação miocárdica tanto na sístole como na diástole em qualquer segmento do miocárdio. A sua avaliação no anel mitral é um excelente método para estudar a função diastólica do ventrículo esquerdo. Permite ainda estimar a pressão atrial esquerda (PAE), quando avaliado conjuntamente com o fluxo valvar transmitral não tissular (relação E/E'). Outras informações hemodinâmicas que apresentam correlação satisfatória com dados invasivos incluem a medida do débito cardíaco, da pressão venosa sistêmica, das pressões sistólica, diastólica e média de artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar e sistêmica. A terapêutica guiada por informações hemodinâmicas derivadas do ecocardiograma pode resultar em melhor evolução clínica ⁶⁰.

Os biomarcadores como peptídeos cerebrais, a proteína C reativa e a troponina são importantes para o diagnóstico da IC. O complexo sistema de peptídeos natriuréticos, importantes no diagnóstico e prognóstico da IC, consiste em 5 hormônios: o peptídeo natriurético atrial (ANP), a urodilatina (isoforma de

ANP), o peptídeo natriurético tipo cerebral (BNP), o peptídeo natriurético do tipo C (CNP) e o peptídeo natriurético dendoapsis(DNP). ⁶¹

De acordo com as diretrizes das sociedades internacionais o BNP é a ferramenta mais confiável para o diagnóstico da IC, estabelecendo prognóstico, severidade da doença e guiando o planejamento do tratamento, mostrando a necessidade da intensificação de sua dosagem na admissão. ^{2, 62}.

O seguimento de curto prazo com BNP depois da alta e o percentual de mudança em seus valores foram marcadores prognósticos de mortalidade com significância estatística em pacientes internados com IC. Esses valores são clinicamente úteis para avaliação do prognóstico desses pacientes ⁶³.

Em estudo internacional recente que avaliou de forma retrospectiva 1098 pacientes a associação do valor de BNP no momento da alta com desfecho de morte por qualquer causa e hospitalização. A medida de um BNP na alta foi um marcador de maior impacto como preditor de desfechos nos pacientes com ICFER comparando com pacientes com ICFEP e ICFEI. ⁶⁴

Entretanto, os desfechos clínicos destes pacientes permanecem incertos. A proteína C reativa(PCR) é um reagente não específico de fase agudada inflamação originalmente descrito em 1930 sendo o mais adequado marcador de inflamação sistêmica e ainda amplamente utilizado na prática clínica diária.^{65,66}. Além disso a importância do prognostica a partir do valor da PCR já foi estabelecida em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ^{67,68, 69}. Em um recente estudo internacional, concluiu-se que valores de PCR acima de 10 mg/l na admissão, estavam associados a aumento do risco de morte de causas cardíacas e não cardíacas em curto prazo. Além disso níveis moderadamente

elevados (entre 3-10 mg/L) podem ser associadas com menor sobrevivência de longo prazo (120 dias de seguimento) sendo excluídos pacientes internados por doenças infecciosas. ⁷⁰.

A American Heart Association (AHA) publicou recentemente um estudo sobre o papel dos biomarcadores no gerenciamento da IC. ⁷¹ A avaliação da troponina no atendimento a pacientes com insuficiência cardíaca tem se mostrado mais relevante. Pacientes com IC aguda e crônica freqüentemente podem ter troponina positiva e quanto mais sensível a medidas de troponina mais tornam possíveis de serem utilizada de forma rotineira. A identificação dos pacientes de maior risco usando este biomarcador entre outros fatores, pode ajudar a determinar quais pacientes estão em risco de eventos futuros. Novas perspectivas podem surgir utilizando a troponina para direcionar a terapia individualizada e ajudar diminuir o efeito devastador da IC. ⁷².

Até o momento são escassos os dados específicos sobre o impacto do valor do PCR e troponina em relação aos grupos de fração de ejeção e seus desfechos individualizados em especial para os pacientes com fração de ejeção intermediária. Um estudo recente acompanhou os padrões de elevação do PCR, NT-pró BNP e troponina em pacientes com insuficiência cardíaca por um tempo médio de 2,2 anos e mostrou que padrões de mudanças nas taxas de NT pro BNP e PCR além de elevação a longo prazo de NT pro BNP foram independentemente associadas a prognósticos adversos em insuficiência cardíaca podendo agregar valor prognóstico para a IC. Não foi encontrada associação independente a resultados com troponina T. ⁷³

2.9 Tratamento

O tratamento não farmacológico é parte integrante e indispensável da terapêutica.²² A restrição dietética de sódio (2 a 3 g por dia) é recomendada para todos os pacientes com síndrome clínica da IC com FE preservada ou reduzida. Uma restrição adicional (< 2 g por dia) pode ser considerada na IC moderada a grave. A restrição de líquidos normalmente é desnecessária, exceto em casos de hiponatremia (sódio < 130 mEq/L), que pode ser desenvolvida em função da ativação do sistema renina-angiotensina, secreção excessiva de arginina vasopressina (AVP) ou uma excreção de sal superior à excreção de água por uso prévio de diurético. A restrição na ingestão de líquidos (<2 L/dia) deve ser considerada em pacientes hiponatremicos (sódio < 130 mEq/L) ou naqueles cuja retenção de líquidos seja difícil de controlar. A suplementação calórica é recomendada para pacientes com IC avançada e perda de peso não intencional ou perda de massa muscular (caquexia cardíaca).¹⁹

O tratamento farmacológico estabelecido individualmente para ICFER consiste na utilização de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e de inibidores da aldosterona (IA); e tem comprovada redução de morbidade e mortalidade em pacientes com disfunção ventricular. O tratamento com diuréticos é uma importante estratégia para controle dos sintomas e diminuição das reinternações. Uma nova classe de fármacos inibidores da neprilisina, em associação com Valsartana (Valsartan/Sacubitril) foi efetiva em pacientes refratários a terapia convencional, como alternativa aos IECA.⁷⁴ Os pacientes que permanecem sintomáticos apesar das medidas iniciais se beneficiarão medidas adicionais. A Ivabradina reduziu os desfechos de mortalidade e hospitalização em pacientes com ICFER com frequência cardíaca

acima de 70 bpm que tinham sido hospitalizados em 1 ano com ritmo sinusal recebendo a terapia otimizada. Em pacientes com IC sintomática em fibrilação atrial, a digoxina pode ser útil para diminuir a frequência cardíaca, mas somente é recomendada quando outras terapias não podem ser utilizadas ^{22,23}. A combinação de hidralazina e isossorbida dinitrato pode ser considerada em pacientes sintomáticos se houver contra-indicação ou persistência dos sintomas com uso de IECA ²

A IC aguda é uma condição que requer tratamento rápido pelo risco de morte com necessidade de hospitalização imediata. É importante que o diagnóstico seja rapidamente reconhecido e o tratamento farmacológico e não farmacológico, imediatamente instituído. É recomendada a monitorização da saturação de oxigênio e, se houver necessidade, oxigenoterapia ou suporte ventilatório. Salienta-se a necessidade da monitorização da frequência cardíaca, pressão e débito urinário. O reconhecimento de síndromes coronarianas agudas deve ser feito com eletrocardiograma e biomarcadores e seu tratamento deve ser específico, com terapias de reperfusão e medicamentosa. Emergências hipertensivas normalmente se manifestam com edema pulmonar e devem ser tratadas com redução imediata de 25% da pressão nas horas iniciais com uso combinado de diuréticos e vasodilatadores. As arritmias devem ter tratamento específico com cardioversão elétrica ou marcapasso provisório. Complicações mecânicas como rotura de parede livre, regurgitação mitral aguda por trauma torácico, endocardite ou dissecção aórtica tipicamente requerem diagnóstico ecocardiográfico e suporte circulatório com necessidade de cirurgia ou intervenção percutânea urgente. Embolia pulmonar vai demandar reperfusão imediata com trombólise ou embolectomia de acordo

com suas diretrizes específicas. Após a classificação hemodinâmica, os pacientes com boa perfusão, porém congestos são mais comumente encontrados e considerados quentes e úmidos. O tratamento com diuréticos ou vasodilatadores é necessário. Os pacientes com sinais de baixa perfusão e congestos, classificados como frios e úmidos necessitarão, além de diuréticos e vasodilatadores, de inotrópicos e suporte mecânico apresentando pior prognóstico. Os pacientes com sinais de baixa perfusão e secos muitas vezes necessitaram de prova de volume em alíquotas para melhora sintomática. ²

Os pacientes com ICDEF são um grupo extremamente heterogêneo com diferentes fenótipos. A associação entre doenças cardiovasculares e não cardiovasculares torna o perfil de seguimento e acompanhamento destes pacientes mais complexo e não há até o momento nenhum tratamento que mostre redução de morbidade e mortalidade neste grupo ².

Considerando tratamento específico da ICDEF crônica bem como agudizada, não há até o momento estratégias individualizadas estabelecidas através de ensaios clínicos randomizados ou diretrizes, que possam identificar a conduta clínica e terapêutica adequada a ser seguida. Novos estudos são necessários para determinar sua importância clínica e o potencial de seu impacto em relação aos desfechos clínicos.

2.10 Prognóstico

Ainda que diversos estudos tenham sugerido que a mortalidade em pacientes com ICDEF esteja diminuindo, a taxa de mortalidade total permanece mais elevada do que a de vários tipos de câncer, incluindo bexiga, mama, útero e próstata. No Framingham Study, a sobrevida mediana foi de 1,7 ano para os

homens e de 3,2 anos para as mulheres, com apenas 25% dos homens e 38% das mulheres sobrevivendo durante cinco anos. Estudos europeus confirmam o mau prognóstico em longo prazo. Os dados mais recentes do Framingham Study examinaram as tendências a longo prazo na sobrevivência de pacientes com IC e evidenciaram um aumento na taxa de sobrevivência para homens e mulheres, com um declínio na mortalidade de aproximadamente 12% por década desde 1950 até 1999. Registros recentes da Escócia, Suécia e Reino Unido sugerem que as taxas de sobrevivência estejam aumentando após a alta hospitalar. ⁷⁵

A taxa de sobrevivência em cinco anos para todos os pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da FE, é inferior a 50%. Apesar de a sobrevivência ter melhorado ao longo do tempo para os pacientes com ICFER, que não aconteceu para os pacientes com ICFEP ⁷⁶, Alguns estudos epidemiológicos demonstraram que a mortalidade por todas as causas para a ICFEP é semelhante à mortalidade para ICFER. Entretanto três estudos clínicos randomizados envolveram tanto pacientes com ICFEP E ICFER, demonstraram uma taxa de mortalidade inferior para a ICFEP *comparada a* ICFER. ⁷⁷. Considerados em conjunto, os dados de estudos epidemiológicos de ICFEP demonstraram que a mortalidade anual é de, aproximadamente, 10%, mas os estudos clínicos randomizados em pacientes com ICFEP sugerem que a mortalidade anual é de cerca de 5%. Essa diferença aparente pode se dever à exclusão de pacientes com condições de comorbidade nesses estudos. No entanto, as taxas de mortalidade detectadas nos pacientes com ICFEP não se devem unicamente às comorbidades. Nestes estudos os pacientes com ICFEP que possuem antecedentes e fatores de comorbidade, como hipertensão, doença arterial coronariana e diabetes melito, foram considerados como tendo

mais de o dobro da taxa de mortalidade dos pacientes com hipertensão, doença arterial coronariana ou diabetes que não possuíam ICFEP ⁷⁷.

Os estudos clássicos de Rotterdam ⁸ e Framingham ²¹ buscaram estabelecer os principais fatores prognósticos associados à insuficiência cardíaca e sua relação com a mortalidade

Alguns preditores de má evolução das doenças obtidos por análise univariada em estudos podem ser destacados. Entre eles, idade avançada ⁷⁸, fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso ⁷⁹, frequência cardíaca em repouso ⁸⁰, pressão arterial sistólica ⁸¹, sódio sérico ⁸², creatinina sérica ⁸³, ⁸⁴, etiologia isquêmica ^{81, 82, 83, 84, 85}, foram enumerados como indicadores de mau prognóstico e necessidade de transplante cardíaco.

Outras variáveis podem ser destacadas por constituírem medidas por uma correlação forte com o prognóstico podendo ser utilizadas individualmente como o grau de remodelamento cardíaco (volumes e fração de ejeção do ventrículo esquerdo), a classe funcional da NYHA, o perfil clínico/hemodinâmico dos pacientes com IC aguda e a capacidade física aeróbica (medida através do teste de esforço) além da medida do nível sérico de BNP ⁸⁶.

Apesar da associação da diabetes com o desenvolvimento de IC , seu valor prognóstico na mortalidade hospitalar e geral em pacientes com IC permanecia controverso ⁸⁷. Uma subanálise de um estudo, entretanto, que buscou avaliar o impacto do diabetes em pacientes com IC, especificamente ICFEP e ICFER, considerou esta comorbidade um preditor independente de mortalidade e morbidade cardiovascular em ambos os grupos ⁸⁸.

A presença de fatores de risco como anemia, hiponatremia e alteração da função renal são preditores prognósticos adversos na IC ⁸⁹. A anemia e sua

prevalência representam impacto relevante sob o mal prognóstico do paciente com IC. Esta é estimada entre 30 a 70% dependendo do valor de corte usado para definir sua presença na população considerada. ⁹⁰

A função renal é um importante marcador prognóstico na insuficiência cardíaca aguda. O clearance renal alterado e a piora da função renal durante a internação ou após a alta são importantes preditores de resultados adversos como taxas de readmissão precoce e de mortalidade ⁹¹.

Existem poucos dados científicos que justifiquem avaliações específicas para estimar o prognóstico da ICFEI. Portanto é relevante salientar que se deve fomentar novas pesquisas.

3. Justificativa

As diretrizes nacionais e internacionais consideram uma atual classificação de fração de ejeção para a IC entre 40 e 49% sendo denominada como intermediária, o que levanta a teoria que esta pode ser uma nova categoria demandando a definição de novas prioridades para diagnóstico e elaboração de estratégias preventivas e assistenciais específicas. A partir da publicação desta nova classificação na diretriz europeia de IC em 2016, surgiram escassos dados específicos, não possibilitando uma determinação do perfil clínico, fatores associados, tratamentos e suas implicações prognósticas.

A presente dissertação busca avaliar a presença de características, fatores relacionados, variáveis e preditores de má evolução, em uma população internada com diagnóstico de insuficiência cardíaca em um perfil de hospital terciário. Com base nas recentes diretrizes serão considerados os grupos com fração de ejeção normal, intermediária e reduzida, e sua associação com mortalidade, tempo de internação, sexo, idade, fatores associados e evolução

hospitalar. A partir da comparação das características do grupo com fração de ejeção intermediária aos demais grupos de fração ejeção reduzida e normal e analisando os desfechos clínicos, haverá contribuição para a determinação do perfil diagnóstico, clínico e desfechos associados a essa nova classificação.

4. Hipótese

A IC com fração de ejeção intermediária tem uma classificação entre 40 e 49%, com perfil diagnóstico distinto e representa um risco singular comparado a IC de ejeção normal e reduzida, tendo características e desfechos específicos demandando estratégias terapêuticas individualizadas.

5. Objetivo Geral

Avaliar, através da análise retrospectiva, indivíduos por IC com internação hospitalar, identificando características próprias de ICFEP, ICFER e ICFEI , relação entre os três grupos, com análise e discussão das características clínicas , desfechos e repercussões clínicas dos resultados ressaltando as características distintas encontradas na ICFEI.

5.1 – Objetivos Específicos

O objetivo específico seria avaliar as causas de morte, básica e múltiplas, que se associaram com a internação por IC descompensada, durante a hospitalização e no seguimento tardio.

6- Métodos

6.1 Aspectos Éticos

O projeto foi submetido ao CEP do Instituto D'or de Ensino e Pesquisa (IDOR) em conformidade com a Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado conforme parecer emitido em 18/09/2019 sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética de número 18502319.3.0000.5249; Número do Parecer: 3.582.453; com dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sob a vigência da legislação citada, uma vez que o mesmo utiliza somente dados obtidos retrospectivamente de banco de dados e/ou prontuários com as informações referentes aos pacientes com termo de responsabilidade dos pesquisadores e anuência da unidade hospitalar envolvida.

6.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Barra D'or localizado na Av. Ayrton Senna, 3079, área II Barra da Tijuca Rio de Janeiro, Cep: 22775-002

6.3 Delineamento dos estudos

Foram desenvolvidos estudos retrospectivos, com coleta prospectiva, em indivíduos de idade maior de 18 anos, com diagnóstico de internação em unidade cardiointensiva de insuficiência cardíaca descompensada. A análise foi feita através do banco de dados de internações em unidade coronariana de hospital terciário, de pacientes com diagnóstico baseado em dados clínicos de IC e laboratoriais(BNP ou NT pro BNP)

O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi baseado em critérios clínicos e laboratoriais pela equipe de cardiologia assistente, sendo considerados os critérios de Framingham e Boston.

Critérios de Framingham ²¹: dois critérios maiores ou um critério maior com dois critérios menores dos seguintes:

- Critérios maiores: Dispneia paroxística noturna; Turgência jugular; Crepitações pulmonares; Cardiomegalia (à radiografia de tórax); Edema agudo de pulmão; Terceira bulha (galope); Aumento da pressão venosa central (> 16 cm H₂O no átrio direito); Refluxo hepato jugular; Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento.
- Critérios menores: Edema de tornozelos bilateral; Tosse noturna; Dispneia a esforços ordinários; Hepatomegalia; Derrame pleural; Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente; T aquicardia (FC > 120 bpm)

Critérios de Boston ⁹²:

: através da atribuição de pontos será caracterizado como definitivo (8 a 12 pontos); possível (5 a 7 pontos); e improvável (4 pontos ou menos)

- Clínica: Dispneia em repouso 4 pontos; ortopnéia 4 pontos, dispneia paroxística noturna 3 pontos; dispneia ao caminhar em área plana 3 pontos; dispneia ao caminhar em aclives 2 pontos;
- Exame físico: Anormalidade na frequência cardíaca 1-2 pontos; pressão venosa jugular elevada 2-3 pontos; crepitações pulmonares 1-0 pontos; terceira bulha cardíaca 3 pontos; sibilos 3 pontos

- Radiografia do tórax: Edema pulmonar alveolar 4 pontos; edema pulmonar intersticial 3 pontos derrame pleural bilateral 3 pontos índice cardiorácico superior à 0,5 3 pontos; redistribuição de fluxo em região superior 2 pontos

Após a avaliação inicial na emergência os pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca são admitidos na unidade cardiointensiva. Os dados dos pacientes são incluídos prospectivamente em banco de dados, preenchido por enfermeira especializada em qualidade e revisada pela equipe de especialistas em cardiologia diariamente. A rede hospitalar da qual o hospital sede deste estudo pertence possui um protocolo próprio para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (Anexo 1)

Foram avaliadas as frequências de variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas obtidas através deste banco de dados analisadas em 2 artigos.

A elaboração do primeiro artigo tem como tema mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEI) no seguimento proposto pelo projeto. Este, já submetido a publicação, teve análise estatística com teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e análise de variância (ANOVA) para comparar médias. A análise estatística do banco de dados foi realizada com a variável separada em 3 categorias de fração de ejeção sendo considerada normal (ICFEP) se maior ou igual a 50%, intermediária (ICFEI) entre 40 e 49% e reduzida (ICFER) se menor que 40%, em conformidade com a classificação proposta pela última diretriz ⁴. Foi utilizado a curva de Kaplan

- Meier para analisar a sobrevivência com o tempo ⁹³. O software R foi empregado para as análises estatísticas⁹⁴. A análise multivariada foi realizada usando o modelo semi-paramétrico de Cox, sequencialmente estimado, através de Elastic Net para seleção inicial de variáveis, em seguida reestimado através de máxima verossimilhança e finalmente guardando as variáveis significantes. A árvore de sobrevida foi utilizada também para identificação das variáveis explicativas da mortalidade ao longo do tempo. Foi adotado nível de significância de 5%.

6.4 Critérios de inclusão

Serão incluídos os indivíduos com idade acima de 18 anos, que tenham sido internados entre setembro de 2011 a março de 2019, com diagnóstico de Insuficiência cardíaca, as informações colhidas em prontuário são registradas no banco de dados da unidade coronariana, em arquivo preenchido por funcionário destinado a função. A tabela de dados é gerada a partir de software específico para avaliação de qualidade de unidades de saúde. Os dados são confirmados pela equipe responsável do hospital no momento da internação.

6.5 Critérios de exclusão

Serão excluídos indivíduos com dados incompletos ou não preenchidos ou não encontrados no banco de dados e/ou prontuários

Artigo 1

Mortalidade por insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma complexa síndrome clínica, de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares⁵⁴ sendo a terceira causa de morte cardiovascular nos países desenvolvidos e importante causa de morbidade e hospitalização⁹⁵. A taxa de mortalidade por IC em números absoluto apresentou um declínio não significativo de 2008 a 2015 no Brasil⁹⁶, no entanto, no registro BREATHE, o primeiro registro nacional e multicêntrico de IC aguda do Brasil, pacientes com IC descompensada apresentaram elevada taxa de mortalidade hospitalar²⁷.

De acordo com dados do DATASUS, a IC foi a principal causa cardiovascular de hospitalizações no Brasil entre os anos de 2008 a 2017, com 2 380 133 Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) pagas por esse grupo de causas representando 21%⁹⁶.

Um dos parâmetros mais importantes para quantificação da função sistólica do ventrículo esquerdo é a fração de ejeção (FE), que pode ser obtida através do ecocardiograma. Este parâmetro é fundamental para diferenciar a IC diastólica da IC sistólica, sendo, portanto, importante para classificar e entender o perfil clínico do indivíduo com IC, bem como para definição de seu prognóstico e plano terapêutico. Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou uma diretriz² com mudanças na classificação de FE. Surgiu o conceito de IC com FE intermediária (ICFEI), que incluiu a faixa de FE entre 40 e 49%. O indivíduo

com FE maior ou igual a 50% foi categorizado como portador de IC de FE preservada (ICFEP) e quando há FE menor que 40% foi categorizado como portador de IC com FE reduzida (ICFER) ².O objetivo desta definição foi melhor caracterizar este estrato de pacientes com ICFEI, fomentando estudos sobre o tema. Os indivíduos com ICFEI apresentam disfunção diastólica bem como disfunção sistólica, porém está se apresenta mais sutil do que os indivíduos com FE reduzida: indicando, que esta categoria de IC, pode caracterizar uma classe de IC distinta das demais.

Em um estudo publicado em 2017 foi feita uma análise de uma coorte de 3480 pacientes do Registro do distrito de Tokohu (CHART-2) demonstrando que, no intervalo de 1 ano, as características clínicas do grupo com ICFEI eram distintas, sugerindo que a ICFEI representava uma faixa de transição entre ICFEP e ICFER ou uma sobreposição do limite inferior da ICFEP com o limite superior da ICFER ⁹⁷.

A importância da classificação de ICFEI, reconhecida na diretriz europeia de 2016 permanece incerta. O presente artigo analisou as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas, de pacientes internados com diagnóstico de IC, comparando as características e os desfechos encontrados nos grupos com FE normal, intermediária e reduzida. A análise desses dados poderá permitir melhor entendimento da evolução das diferentes formas de apresentação da IC.

Métodos

O estudo foi retrospectivo, sendo coletado de forma prospectiva em banco de dados em unidade de saúde, selecionando uma amostra que contemplasse

indivíduos com idade superior a 18 anos com diagnóstico de internação por IC e considerando critérios de Framingham e Boston. As principais variáveis selecionadas para este estudo foram: idade, gênero, readmissão, frequência cardíaca(FC) de admissão, necessidade de cateterismo, uso de cateter vesical de demora, demência prévia, necessidade de nitrato, cirurgia de revascularização miocárdica(CRVM) prévia ,história familiar de doença arterial coronariana(HFDAC),creatinina de admissão, necessidade de vasopressores, necessidade de tratamento dialítico, FE média, BNP médio bem como presença prévia de diabetes, hipertensão, fibrilação atrial, doença renal crônica(considerada TFG<60ml/min/1,73m²), infarto prévio, IC prévia, AVE prévio e uso de betabloqueadores .e inibidores de angiotensina prévio.

O período avaliado foi entre setembro de 2011 a junho de 2019, sendo feita uma análise clínica, laboratorial e ecocardiográfica, priorizando o desfecho após aproximadamente 3 anos de seguimento médio. Considerou-se, portanto, apenas a última internação para pacientes com histórico de múltiplas internações com o objetivo de registrar dados referentes a mortalidade e suas relações clínicas. A coleta da mortalidade por todas as causas, foi extraída do site da Corregedoria Geral da Justiça do Rio de Janeiro.

Os pacientes foram classificados segundo questionário padronizado para coleta das informações, de acordo com o primeiro ecocardiograma da hospitalização, como ICFEP, ICFEI e ICFER. Foi utilizada a técnica ecocardiográfica de Teichholz ou Simpson para aferição da fração de ejeção pelo profissional responsável pela coleta de dados, conforme a disponibilidade

retrospectiva. Foram excluídos indivíduos com dados incompletos ou não preenchidos, e os não encontrados no banco de dados e/ou prontuários.

O projeto foi submetido ao CEP do Instituto D'or de Ensino e Pesquisa (IDOR) em conformidade com a Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado conforme parecer emitido em 18/09/2019 sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética de número 18502319.3.0000.5249; Número do Parecer: 3.582.453; com dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sob a vigência da legislação citada, uma vez que o mesmo utiliza somente dados obtidos retrospectivamente de banco de dados e/ou prontuários com as informações referentes aos pacientes com termo de responsabilidade dos pesquisadores e anuência da unidade hospitalar envolvida.

Análise Estatística

Os resultados foram exibidos através de média \pm desvio padrão em variáveis contínuas e número de ocorrência (com percentual) em variáveis categóricas. Foi utilizado o teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e análise de variância (ANOVA unidirecional) para comparar médias .A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada através do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. A análise estatística do banco de dados foi realizada com a variável separada em 3 categorias de FE sendo considerada preservada (ICFEP) se maior ou igual a 50%,intermediária (ICFEI) entre 40 e 49% e reduzida (ICFER) se menor que 40%,em conformidade com a classificação proposta pela última diretriz ⁴. Foi utilizado a curva de Kaplan -

Meier para analisar a sobrevivência com o tempo⁹³. O software R foi empregado para as análises estatísticas⁹⁴ realizada usando o modelo semi paramétrico de Cox, sequencialmente estimado, através de Elastic Net para seleção inicial de variáveis, em seguida reestimado através de máxima verossimilhança e finalmente guardando as variáveis significantes. A árvore de sobrevida foi utilizada também para identificação das variáveis explicativas da mortalidade ao longo do tempo. Foi adotado nível de significância de 5%.

Resultados

Nesta análise, conforme mostrado na **Tabela 1**, foram incluídos 519 indivíduos com média da idade de $74,87 \pm 13,56$ anos, com maioria de homens (representando 57,6% da amostra). Respectivamente na ICFEP, ICFEI e ICFER as distribuições das frequências foram de 25,4% ,27% e 47,6%. O tempo de seguimento médio foi de $2,94 \pm 2,55$ anos. Todas as variáveis continuam exibiram comportamento de normalidade.

O sexo masculino foi mais frequente (**Tabela 1**) nos grupos com ICFEI e ICFER comparado ao grupo com ICFEP. A ocorrência de IC prévia, hipertensão arterial, fibrilação atrial permanente e diabetes mellitus tipo II foram menores na ICFEI do que nos outros grupos. O uso prévio de betabloqueadores foi semelhante entre os grupos e o uso prévio de IECA no grupo com ICFEI teve frequência semelhante ICFER significativamente maior comparado ao grupo com ICFEP.

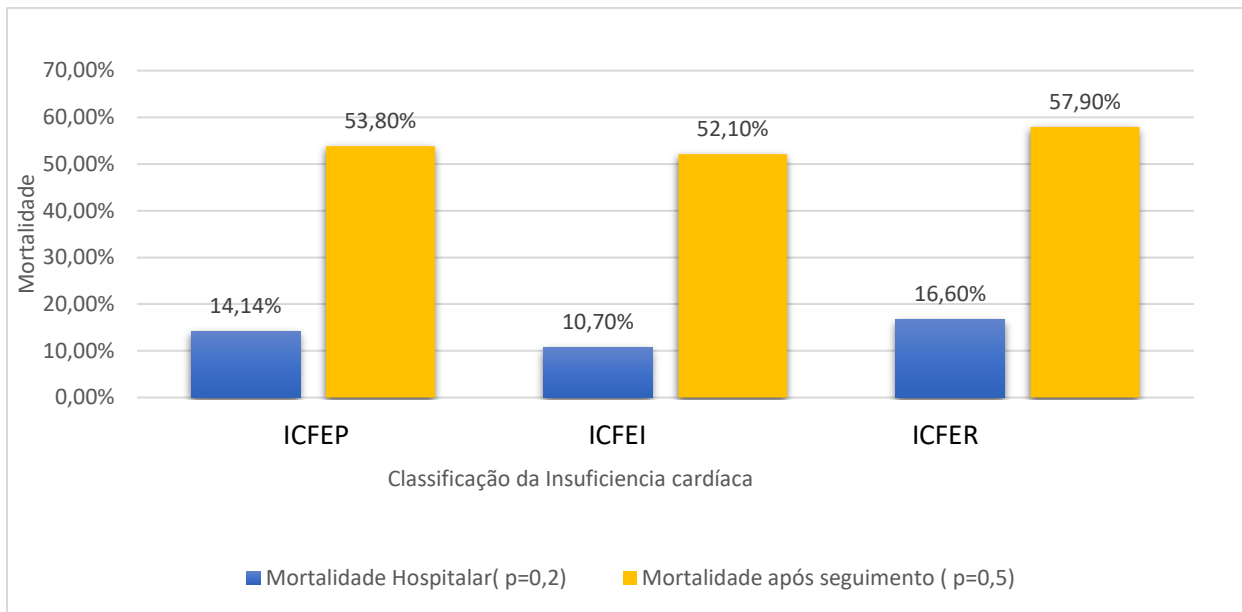
No período de seguimento, 287 (52,3%) pacientes foram a óbito, sendo que 75 (14,5%) faleceram durante o período de hospitalização, não havendo diferença significativa estatisticamente entre os grupos (**Figura 1**). Na curva de sobrevida de Kaplan -Meier⁹³ (Figura 2), o teste Tarone Ware⁹⁸ indica que não

há diferença estatisticamente significativa na comparação da sobrevida entre o grupo de paciente com IC FEP e o grupo com IC FEI ($p=0,27$). Da mesma forma não há diferença significativa entre os grupos com IC FEP e IC FER ($p=0,21$). Por outro lado, diferença estatística significativa foi observada com grupos de IC FEI e IC FER ($p=0,02$).

Variáveis	ICFEP	ICFEI	ICFER	Total	p
N(Amostra)	132(25,4%)	140(27%)	247(47,6%)	519	-
Idade	77,8±15,8	74,2±11,9	73,6±12,8	74,8±13,5	0,13
Homens	45(34,1%)	87(62,1%)	167(67,6%)	299(57,6%)	<0,001
FE média	66,9±8,9	45,1±3,3	30,3±7,6	43,6±16,6	<0,001
BNP médio	3807	4969	6301	5307	0,17
DM prévio	43(32,6%)	52(37,1%)	93(37,8%)	188(36,2%)	0,59
HAS prévia	109(82,6%)	109(77,9%)	191(77,3%)	409(78,8%)	0,46
FA permanente	40(30,3%)	20(14,3%)	41(16,6%)	101(19,5%)	0,001
DRC prévio (TFG<60ml/min/1,73m ²)	21(15,9%)	26(18,6%)	30(12,1%)	77(14,8%)	0,21
IAM prévio	22(16,7%)	48(34,3%)	65(26,3%)	135(26,3%)	0,004
IC prévia	56(42,4%)	35(25%)	96(38,9%)	187(36%)	0,005
AVC prévio	12(9,1%)	9(6,4%)	37(6,5%)	37(7,1%)	0,59

Demência prévia	14(10,6%)	15(10,7%)	17(6,9%)	46(8,9%)	0,32
Uso prévio de Betabloqueadores	55(41,7%)	60(42,9%)	94(38,1%)	209(40,3%)	0,60
IECA/BRA prévio	13(9,8%)	48(34,3%)	73(29,3%)	134(25,8%)	<0,001
Uso de vasopressores	10(7,6%)	21(15%)	59(23,9%)	90(17,3%)	<0,001

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes portadores de IC com FE preservada, intermediária e reduzida :valores apresentados como média e desvio padrão.BRA bloqueador dos receptores de angiotensina, BNP, Peptídeo Natriurético Cerebral; DM, Diabete Mellitus; DRC, Doença Renal Crônica FA, Fibrilação Atrial; FE, FE; IAM, Infarto agudo do miocárdio; IECA, Inibidores da Enzima conversora de Angiotensina) IC, insuficiência cardíaca; AVE, Acidente vascular encefálico.



cFigura 1. Mortalidade hospitalar e por todas as causas, em pacientes hospitalizados por IC descompensada, com FE preservada, intermediária e reduzida com seguimento médio de 2,94 anos

FE, FE; IC, IC; ICFEP, IC com FE preservada; ICFEI, IC com FE intermediária; ICFER, IC com FE reduzida

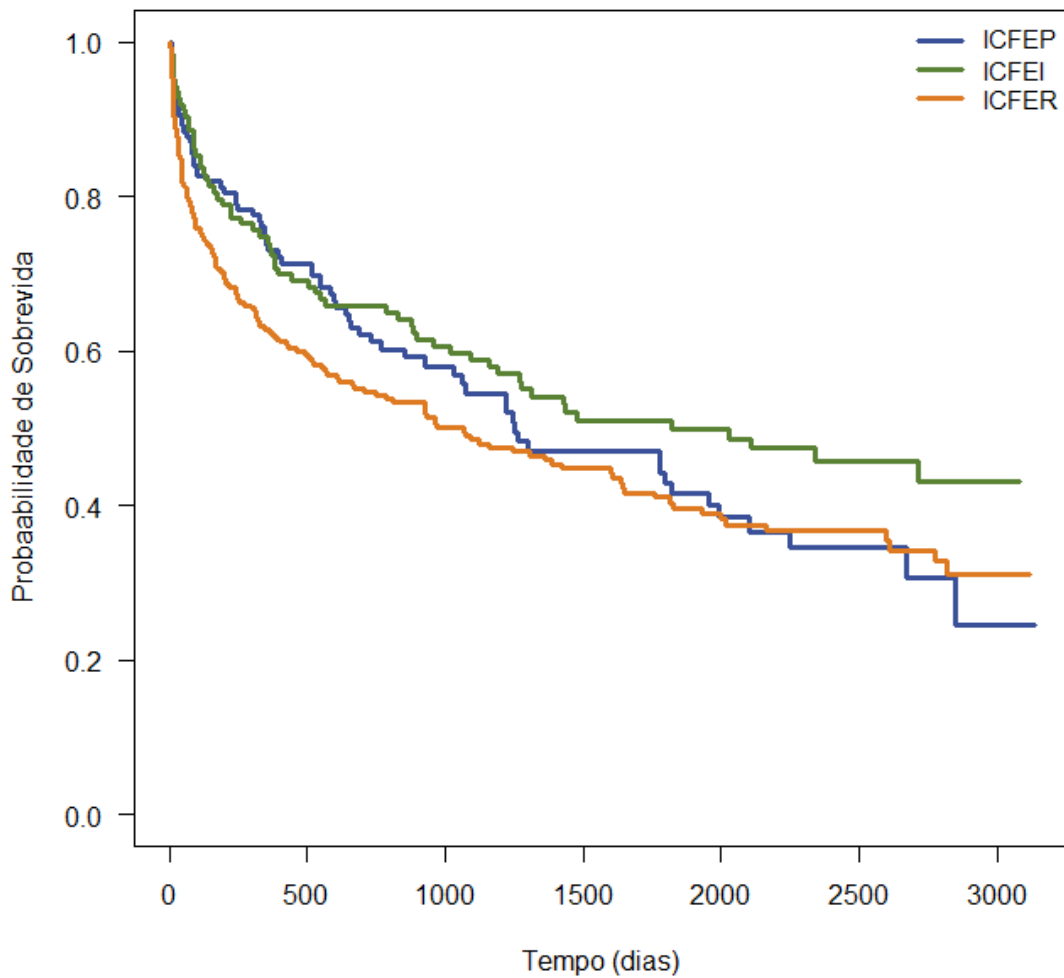


Figura 2 Sobrevida (Curva de Kaplan -Meier ⁹³) dos pacientes com ICFEP, ICFEI e ICFER .ICFEP, IC com FE preservada; ICFEI, IC com FE intermediária; ICFER, IC com FE reduzida.

Tabela 2 - Modelo de Cox para o desfecho mortalidade após tempo de seguimento de aproximadamente 3 anos

Variáveis	Coeficiente (Risco Relativo;RR)	Intervalo de confiança IC95%	P
Idade	1,03	1,02 – 1,04	<0,001
Readmissão	1,52	1,18 – 1,96	0,001
IC prévia	2,24	1,73 - 2,90	<0,001
FC de admissão	0,98	0,98 - 0,99	0,001
Cateterismo	0,61	0,38 - 0,99	0,004
Uso de CVD	1,48	1,14 - 1,94	<0,001
Demência prévia	1,72	1,21 - 2,44	0,002
Nitrato prévio	0,68	0,51 - 0,91	0,009
CRVM prévia	1,63	1,13 - 2,35	0,008
HFDAC	0,56	0,33 -0,96	0,037
Creatinina de admissão	0,88	0,79 - 0,98	0,002
Vasopressor	2,91	2,06 - 4,11	<0,001
Tratamento dialítico	2,56	1,62 - 4,04	<0,001

CRVM, Cirurgia de revascularização miocárdica prévia; CVD, Cateter vesical de demora FC, Frequência cardíaca; HFDAC, História familiar de doença arterial coronariana. IC, Insuficiência Cardíaca;

A análise multivariada do modelo de Cox (Tabela 2) identificou treze variáveis associadas ao risco de morte no tempo de seguimento ($p < 0,05$). Entre

essas variáveis, destacam-se por sua importância clínica: o relato de readmissão, de IC prévia, demência prévia, uso de vasopressores e tratamento dialítico, sendo variáveis associadas a internação com maior risco de morte no tempo de seguimento.

Na árvore de sobrevivência (**Figura 3**), a idade acima de 77 anos e a necessidade de vasopressores foram associadas a maior mortalidade nos 2,94 anos de seguimento em média. O uso de vasopressores durante a internação foi associado a maior mortalidade independentemente da idade. Quando não há relato de uso de vasopressores, a presença de IC prévia e a presença de demência também foram associados a maior mortalidade. Quando a idade foi menor de 77 anos, o relato de readmissão e da creatinina de admissão foi maior que 1,48 mg/dl observou-se significativa associação com pior prognóstico no seguimento.

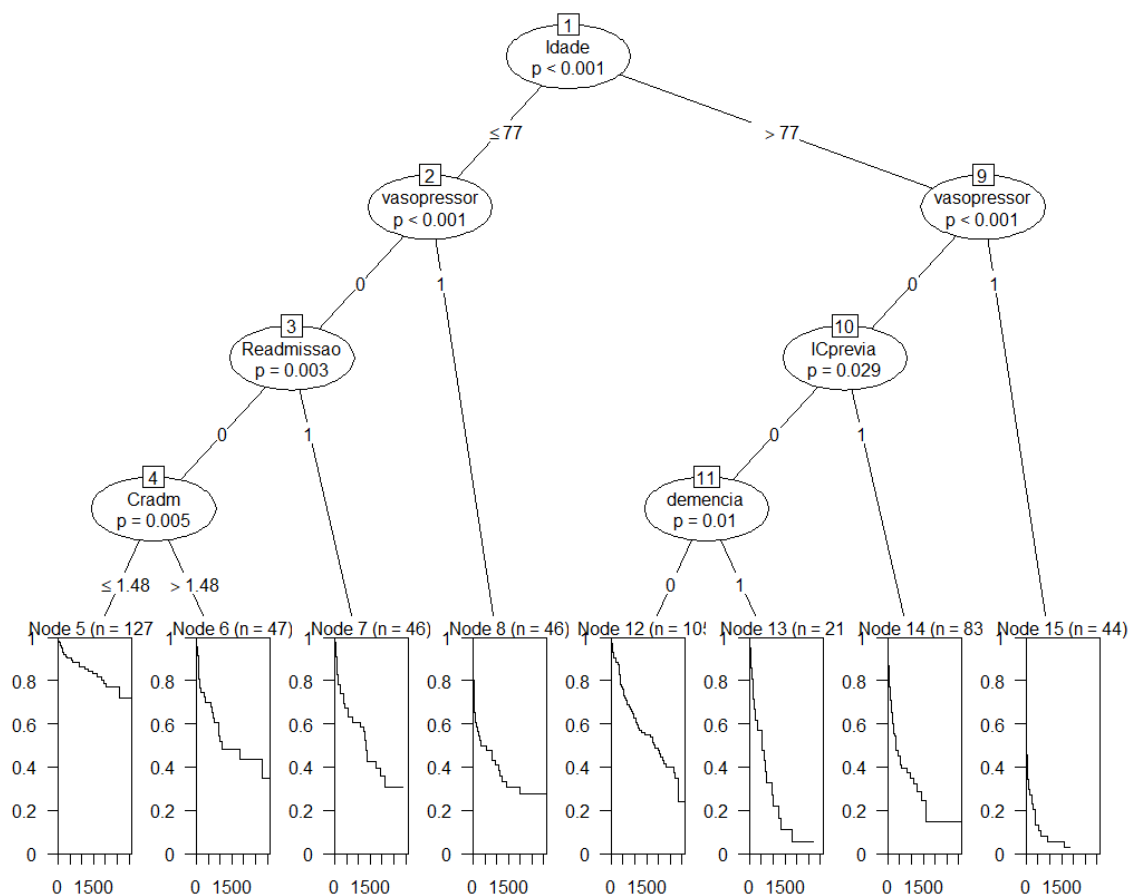


Figura 3- A árvore de sobrevivência dos pacientes internados com insuficiência cardíaca.

Discussão

Este artigo avaliou indivíduos internados em única unidade de saúde, através de coleta de dados em banco e prontuários com finalidade de identificar na amostra, características próprias de ICPEP, ICPEI, e ICFER e esclarecer possíveis relações entre os três grupos. Esse trabalho permitiu analisar e discutir características clínicas, desfechos bem como repercussão de resultados. Foram utilizados, com contribuição relevantes, o método Elastic Net e a árvore de sobrevivência que corroboraram para uma análise distinta das variáveis e suas relações, classificação de FE e desfechos.

A ausência de dados padronizados quanto a técnica de obtenção da FE (*Teichholz ou Simpson*) por se tratar de um estudo retrospectivo, com exames previamente realizados a critério do examinador, foi uma limitação, porém sempre que disponível foi considerado o método de Simpson para amenizar a influência da disfunção segmentar sobre esta análise.

Em julho de 2018, uma extensa revisão sistemática e meta análise foram publicadas. A análise foi realizada comparando o prognóstico da IC de FE intermediária e seus resultados sugerem diferenças relevantes entre ICFEI e ICFER na mortalidade por todas as causas e morte não cardiovascular. Entretanto considerando a mortalidade cardiovascular, hospitalização por todas as causas e relacionadas a IC, não apresentou distinção. A mortalidade cardíaca da ICFEI foi comparada com a ICFEP e mostrou significância estatística, o mesmo não sendo observado para os demais desfechos ⁵⁷.

Uma recente meta análise internacional ⁵⁶, utilizou 12 estudos com dados de 100 mil pacientes. Os estudos incluídos compararam grupos conforme a FE e analisou mortalidade por todas as causas apresentando números de mortalidade cardiovascular por todas as causas. Nesta meta-análise, pacientes com ICFEI eram mais idosos, com predominância de mulheres, apresentando menos doença coronariana isquêmica em comparação com pacientes com ICFER.

Fatores associados como hipertensão, diabetes e fibrilação atrial foram mais frequentes nos pacientes com ICFEI quando comparados a pacientes com ICFER, mas, marcadamente menos frequentes, na ICFEP. O uso de medicações como betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina, foi maior em pacientes com ICFER e ICFEI quando comparados a pacientes com

ICFEP. Em aproximadamente 3 anos, as mortes por todas as causas foram em número menor na ICFEI do que na ICFER, porém maior do que na ICFEP. De forma similar a mortalidade de causa cardiovascular e as hospitalizações foi menor na ICFEI quando comparada a ICFER e discretamente maior comparada a ICFEP. Estes achados também sugerem que a ICFEI, considerando os dados e desfechos, ocupa posição intermediária sendo mais associada a desfechos de pior prognóstico que a ICFEP, porém com menor associação a estes que a ICFER. Uma observação relevante é que as populações dos estudos incluídos eram heterogêneas e observacionais, com amostras de diferentes tamanhos. Somente cinco dos estudos tinham dados de hospitalização por IC e morte cardiovascular demonstrando que o resultado deve ser interpretado de forma cautelosa ⁵⁶.

Cabe salientar que os estudos citados, não consideraram a relação das suas variáveis e suas associações com seus desfechos ao longo do tempo bem como as interações entre as variáveis da Arvore de Sobrevida, o que poderia prover subsídio a novas hipóteses e esclarecimentos sobre esta nova classificação. O conhecimento amplo dos fatores associados a IC e de suas relações com diversas variáveis, em especial com os desfechos, é uma hipótese fundamental para a elaboração de estratégias na redução de morbidade e mortalidade. O objeto deste estudo, diferencialmente dos estudos apresentados, mostrou relações com modelos estatísticos mais específicos e pertinentes ao tempo hodierno.

O tema é importante pela dimensão do problema na saúde pública e em especial, na cardiologia. No presente estudo foi realizada uma análise em pacientes internados com IC descompensada ressaltando as características na

ICFEP, ICFER e ICFEI, e suas interrelações com a mortalidade ao longo de 3 anos de seguimento, viabilizando a discussão de características clínicas distintas e seus desfechos.

A idade média da população foi de aproximadamente 75 anos (Tabela 1), ligeiramente elevada em comparação com a literatura, como na meta-análise anterior, que foi de aproximadamente 62 anos ou no registro BREATHE que é de aproximadamente 64 anos ²⁷.

No Brasil, aspectos socioeconômicos e culturais corroboram para um inadequado acesso e acompanhamento em nível primário ou terciário evidenciando um perfil clínico peculiar com precoce desenvolvimento de IC. A idade encontrada neste artigo, porém, é compatível com a idade média comumente observada em amostras de hospitais terciários privados em que a população tem mais recursos em saúde disponíveis. A maioria dos indivíduos era do sexo masculino o que está também em discordância com a literatura. A maior frequência de ICFER na amostra (50%) e acesso a recursos e tratamento pode explicar a predominância de homens com esta média de idade, mesmo com a maior frequência de etiologia isquêmica e de ICFER que tem alta mortalidade ⁹⁹.

Analisando a árvore de sobrevivência (Figura 3), foram selecionadas variáveis preditoras de mortalidade ao longo do tempo. As variáveis selecionadas foram idade maior que 77 anos, o uso de vasopressores, independentemente da idade, o relato de IC prévia, a presença de demência, e creatinina de admissão maior que 1,48mg/dl. Destaca-se que estas variáveis são

normalmente relacionadas ao momento de internação e que tem maior relação com a influência da FE reduzida.

A idade acima de 77 anos foi o fator relacionado a pior prognóstico ao longo do tempo, como demonstrado na árvore de sobrevivência (Figura 3). Considerando a idade avançada dos pacientes internados, obtivemos alta taxa de mortalidade no seguimento da amostra, acima de 54%. Como esperado em amostras com alta frequência de indivíduos com idade avançada, e que tem alto índice de óbitos por múltiplas causas, existe uma limitação para interpretação da mortalidade. Em um recente estudo internacional a análise do banco de dados de atenção primária ajuda a explicar as características desta amostra. Este estudo sugeriu que o prognóstico cardiovascular de IC de início recente melhorou substancialmente entre 2002 e 2014 [razão de risco (HR): 0,73; IC95% 0,68-0,80] para pacientes acima e abaixo da idade de 80 anos. No entanto, naqueles com idade maior que 80 anos, a queda na mortalidade cardiovascular foi totalmente compensada pela mortalidade por causa não cardiovascular. O tratamento, neste caso, mudou a forma como os pacientes idosos morreram, mas não a sua mortalidade ¹⁰⁰.

Sugere-se, portanto, que novos estudos devam incluir os fatores sociais como idade e o declínio funcional, como determinantes para diferentes desfechos. A presença de síndrome demencial, especialmente não relacionada ao uso de vasopressores na internação, também foi um fator de pior prognóstico demonstrado na análise de sobrevivência. A sua relação de incidência progressiva com a idade e com a presença de IC, leva a pior evolução. Em recente estudo observacional esta relação também foi associada com idade avançada e presença de demência em pacientes com IC descompensada,

sendo associadas a declínio funcional ¹⁰¹. Sua frequência importante, bem como sua função preditora também pode estar associada a óbitos por múltiplas causas, especialmente não cardíacas, também impactando a interpretação do resultado deste estudo.

Em um estudo internacional observou-se declínio funcional durante a hospitalização em 15% dos pacientes. Em 80% havia declínio funcional antes da internação. Os fatores de risco de linha de base independentemente associados ao declínio funcional assim como neste estudo também incluíram: idade ≥ 80 anos e presença de demência. Este índice é também associado a maior risco de longo prazo para um desfecho composto de hospitalização por morte por todas as causas ou IC, ratificando os dados encontrados nesta amostra ¹⁰¹.

A IC aguda se apresenta de forma progressiva ou aguda em pacientes com IC prévia o que é caracterizado como IC aguda crônica agudizada, ou em pacientes sem história prévia de IC ou doença cardíaca estrutural, que são caracterizados como IC aguda nova. A diferenciação entre estas duas formas de apresentação aguda é de fundamental importância na definição da estratégia terapêutica e no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na descompensação da IC ^{102, 103, 104}. A presença de IC prévia nesta amostra corrobora com este conceito e foi significativa como variável relacionada a maior mortalidade ao longo do tempo havendo provável relação com a presença de aumento global da volemia, evolução mais gradual, porém progressiva da doença e maior resistência a terapêutica habitual.

Salienta-se que a necessidade do vasopressores, como esperado, também esteve associado a um pior prognóstico independentemente da idade (Figura 3). Há o risco de aumentar a pós-carga do VE e diminuir o débito cardíaco. O uso

de vasopressores deve ser limitado a casos de hipotensão persistente com sintomas ou na evidência de conseqüente disfunção orgânica e hipoperfusão, apesar da otimização de pressões de preenchimento e uso aparentemente apropriado de agentes inotrópicos¹⁰⁶. Administrados em conjunto com inotrópicos os vasopressores podem melhorar a hemodinâmica no curto prazo, porém sempre é uma preocupação que esses agentes possam causar efeitos deletérios e impacto negativo em pacientes com IC como isquemia, arritmias ou até morte.

Pacientes internados por IC têm elevada taxa de rehospitalização em até 6 meses (30 a 40%)¹⁰⁵. O risco de morte após hospitalização por IC permanece aumentado entre 12 a 18 meses após o evento¹⁰⁶, sendo uma das variáveis utilizadas na melhor indicação de transplante cardíaco¹⁰⁷. As taxas de readmissão por IC em adultos jovens são similares as de idosos, o que sugere que o risco de rehospitalização está presente independentemente da idade¹⁰⁸. Em concordância com os dados da literatura, este artigo identificou que a readmissão também foi significativamente associada a pior evolução ao longo do tempo, mesmo em pacientes com menos de 77 anos (Figura 3). Porém, não há registro de internações dos indivíduos em outras unidades de saúde, e o seguimento se inicia somente na última internação índice neste centro, o que limita a análise desta variável nesta amostra.

A IC e a disfunção renal crônica frequentemente coexistem, dividindo muitos fatores de risco como diabetes, hipertensão e hiperlipidemia ; concorrendo para piorar o prognóstico ⁴¹. A síndrome cardiorrenal é caracterizada por agravamento da função renal durante a hospitalização por IC, ou logo após a alta, apesar da melhora sintomática pelo tratamento com diuréticos e manutenção do volume intravascular adequado ⁴³. Neste contexto, a creatinina de admissão maior que 1,48 mg/dl também foi associado a pior prognóstico ao longo do tempo (Figura 3) o que pode representar um maior risco para disfunção renal, síndrome cardiorrenal e necessidade de terapia dialítica, estando associados a maior mortalidade.

Na análise multivariada do modelo de Cox (Tabela 2) as variáveis: idade, relato de readmissão, relato de IC prévia, demência prévia e uso de vasopressores se mostraram associadas a maior risco de morte no tempo de seguimento. Estas características são relacionadas as possíveis complicações no período de internação.

Nas recentes meta-análises internacionais apresentadas, a mortalidade cardiovascular

e as hospitalizações, foram estatisticamente menores na ICFEI quando comparados a

ICFER e maiores quando comparadas a ICFEP ^{56,24}.

A mortalidade da ICFEI, entretanto, nesta amostra se apresentou menor em números absolutos na análise univariada, divergindo da literatura, porém sem significância estatística entre os grupos. Na curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, a mortalidade ao longo do tempo foi mais alta no grupo com ICFEP e

ICFER (Figura 2) e ,segundo o teste Tarone Ware ⁹⁸, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação da sobrevida entre o grupo com ICFEP versus ICFEI ,e ICFEP versus ICFER ,.Entretanto houve diferença estatística significativa observada com grupos de ICFEI versus ICFER e não se pode afastar a influência da mortalidade por outras causas neste resultado. A elevada média de idade e seu maior risco de morte por múltiplas causas, não foram analisadas neste artigo sendo, portanto, uma limitação. Nos modelos de regressão semi paramétrico de Cox com Elastic Net e máxima verossimilhança e não paramétrico de Arvore de Sobrevida, a variável FE não foi selecionada como variável associada significativamente a mortalidade em aproximadamente 3 anos. Esta entidade não se apresenta, dentro desta amostra como uma variável distinta.

Conclusão

Neste estudo a ICFEI representou um terço dos pacientes admitidos com IC descompensada. A classificação da FE, nesta amostra, não foi selecionada por ambos os modelos utilizados, o que sugere que esta entidade não se apresenta, dentro desta amostra como uma variável distinta.

O conhecimento amplo dos fatores associados a IC, com as diversas faixas de FE e seus desfechos, torna-se fundamental para elaboração de estratégias específicas para a redução da morbidade e mortalidade, e de seus fatores determinantes. A simples estratificação da FE não foi suficiente para explicar a mortalidade da IC, provavelmente pelos diversos fatores relacionados com múltiplas comorbidades que interagem para determinar a falência cardíaca.

Neste contexto a morte relacionada a IC parece representar a soma do envelhecimento, associada as falências orgânicas adquiridas na evolução da síndrome da IC.

Artigo 2

Mortalidade por múltiplas causas na insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma complexa síndrome clínica, de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares,⁵⁴ sendo a terceira causa de morte cardiovascular nos países desenvolvidos e importante causa de morbidade e hospitalização⁹⁵. A taxa de mortalidade por IC em números absolutos apresentou um declínio não significativo de 2008 a 2015 no Brasil ($R = -0,412$; $p = 0,276$)⁹⁶, no entanto, no registro BREATHE pacientes com IC descompensada apresentaram elevada taxa de mortalidade hospitalar²⁷. De 2008 a 2017 de acordo, com dados do DATASUS, a IC foi a principal causa cardiovascular de hospitalizações no Brasil, com 2 380 133 Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) pagas por esse grupo de causas.⁹⁶

Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou uma diretriz com mudanças na classificação de fração de ejeção. Surgiu o conceito de IC com fração de ejeção (FE) intermediária, que incluiu a faixa de FE entre 40 e 49%. O indivíduo com FE maior ou igual a 50% é categorizado como portador de IC de FE normal (ICFEP) e quando há FE menor que 40% é categorizado como portador de IC com FE reduzida (ICFER).²

A consideração unicamente da causa básica de morte subestima de forma importante a mortalidade em doenças crônicas, como a insuficiência cardíaca. A avaliação, em adição, das causas múltiplas de óbito é mais abrangente para o estudo da mortalidade e permite analisar a associação entre os determinantes da morte¹². Além disso é necessário ampliar a visão sobre diversos fatores relacionados a doença como por exemplo a correlação entre mortalidade por múltiplas causas e a classificação da fração de ejeção. Não há artigos que relacionem mortalidade por múltiplas causas e fração de ejeção intermediária.

O objetivo deste estudo é analisar as causas múltiplas de morte relacionadas com a mortalidade hospitalar e pós- hospitalar de longo prazo da IC, listada como causa básica, a partir da internação por IC descompensada em unidade de terapia intensiva.

Métodos

Foi realizada análise de banco de dados coletado de forma prospectiva, com indivíduos com idade maior de 18 anos, e diagnóstico de internação de insuficiência cardíaca descompensada. O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi baseado em critérios clínicos e laboratoriais considerando-se os critérios de Framingham e Boston. ^{92,21}

Foram incluídos pacientes admitidos na unidade cardiointensiva com IC descompensada, de setembro de 2011 a junho de 2019. Em pacientes com documentação de mais de uma internação, foi considerada somente a última internação para análise de dados. A mortalidade por todas as causas foi coletada através do site da Corregedoria Geral da Justiça do Estado do Rio de Janeiro¹⁰⁹. Pacientes foram classificados segundo questionário padronizado para

coleta de informações no prontuário com ICFEP, ICFER e ICFEI baseado no primeiro ecocardiograma da hospitalização.

Foram coletados dados sobre mortalidade por múltiplas causas óbito através de declarações de óbitos (DO) fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro (SES-RJ) através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Foram contabilizadas as ocorrências das causas declaradas de óbito de acordo com a fração de ejeção.

. A análise estatística do banco de dados foi realizada com a variável separada em 3 categorias de fração de ejeção sendo considerada normal (ICFEP) se maior ou igual a 50%, intermediária (ICFEI) entre 40 e 49% e reduzida (ICFER) se menor que 40%, em conformidade com a classificação proposta pela última diretriz ⁴. Não foi considerada para análise a causa básica de óbito apontada uma vez que os pacientes possuem diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca na internação, e tinham o I50 como causa básica do óbito. As ocorrências das causas múltiplas de óbito foram registradas e contabilizadas independente da linha da declaração de óbito ou ordem de ocorrência para construção da tabela de contingência e gráficos com agrupamento conforme códigos alfas numéricos dos códigos internacionais de doenças (CID-10).

Descrever a análise de correspondência realizada

O projeto foi submetido ao CEP do Instituto D'or de Ensino e Pesquisa (IDOR) em conformidade com a Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi aprovado conforme parecer emitido em 18/09/2019 sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética de número 18502319.3.0000.5249 Número do Parecer: 3.582.453.

Resultados

Nesta análise, foram incluídos 519 indivíduos com média da idade de $74,87 \pm 13,56$ anos, com maioria de homens (representando 57,6% da amostra). Respectivamente na ICFEP, ICFEI e ICFER as distribuições das frequências foram de 25,4% ,27% e 47,6%. A média do tempo de seguimento, foi de $2,94 \pm 2,55$ anos. No período de seguimento, 287 (52,3%) pacientes foram a óbito sendo que 75 (14,5%) faleceram durante o período de hospitalização não havendo diferença significativa estatisticamente entre os grupos (Anexo 1). Foram obtidos dados de 266 declarações de óbito (93%), totalizando 977 menções. Houve perda de 7% dos dados das declarações de óbito embora feitas repetidas buscas, porém não houve prejuízo para a interpretação final. A **Tabela 1** mostra as frequências absolutas e relativas de causas de morte agrupadas por aparelho, de acordo com a fração de ejeção. Observa-se que as menções relacionadas com o aparelho circulatório(I) foram as mais frequentes, especialmente na ICFER. Foram seguidas pelas menções do aparelho respiratório(J), e menções de causas infecciosas e mal definidas.

Tabela 1

Causas de morte mencionadas em qualquer linha da declaração óbito, agrupadas por aparelho* de acordo com a fração de ejeção de pacientes internados com diagnóstico de IC entre maio de 2011 e julho de 2019.

Causas mencionadas por aparelhos (*)	Ocorrência de acordo com a fração de ejeção, número absoluto (%)			Total de menções no DO (%)
Classificação da fração de ejeção	ICFEP	ICFEI	ICFER	
Aparelho circulatório(I)	77(7,9%)	81(8,3%)	193(19,8%)	351(35,9%)
Aparelho respiratório (J)	32(3,3%)	38(3,9%)	62(6,3%)	132(13,5%)
Infecciosas (A e B)	23(2,4%)	33(3,4%)	59(6,0%)	115(11,8%)
Mal definidas (R)	21(2,1%)	21(2,1%)	58(5,9%)	100(10,2%)
Aparelho geniturinário(N)	24(2,5%)	17(1,7%)	48(4,9%)	89(9,1%)
Neoplasias (C e D)	10(1,0%)	10(1,0%)	19(1,9%)	39(4,0%)
Endócrinas Nutricionais e metabólicas (E)	9(0,9%)	12(1,2%)	15(1,5%)	36(3,7%)
Sistema Nervoso e cabeça (F, G e H)	9(0,9%)	6(0,6%)	11(1,1%)	26(2,6%)
Causas externas (V, X, W e Y)	8(0,8%)	5(0,5%)	17(1,7%)	30(3,1%)
Sistema osteomuscular e cutâneo (L e M)	2(0,2%)	3(0,3%)	2(0,2%)	7(0,7%)
Outros Grupamentos (K, P, O, S e T)	13(1,3%)	10(1,0%)	29(3,0%)	52(5,3%)
Total	228(23,3%)	236(24,6%)	513(52,5%)	977(100%)

*Grupamento de acordo com os códigos alfanuméricos da CID – 10.

FE, Fração de ejeção; IC, Insuficiência cardíaca; ICFEP, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEI, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFER, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

A **Figura 1** mostra as causas de morte hospitalar mencionadas em qualquer linha da declaração óbito, agrupadas por aparelho * de acordo com a fração de ejeção em destaque. Observa-se maior frequência das causas infecciosas, representadas pela septicemia, com 4% do total de menções e pneumonia, com 2% do total de menções, seguidas pelas doenças do aparelho

circulatório, representadas pela insuficiência cardíaca, com aproximadamente 3% do total de menções e doença isquêmica aguda e crônica do coração (com 1,6% e 1,2% do total de menções respectivamente). Ressalta-se que houve um gradiente entre as menções por IC e por causas infecciosas em relação a ICFER, ICFEP e ICFEI, respectivamente, exceto em relação às menções por DIC aguda e crônica, onde houve maior frequência da ICFEI em relação a ICFEP.

A **Figura 2** demonstra as causas de morte destacadas após a alta mencionadas em qualquer linha da declaração óbito, agrupadas por condições específicas * de acordo com a fração de ejeção de pacientes internados com diagnóstico de IC entre maio de 2011 e julho de 2019. Observa-se maior frequência das causas infecciosas, representadas pela septicemia, com 7,3% do total de menções aproximadamente com e pneumonia com 4,2% do total de menções, seguidas pelas doenças do aparelho circulatório, representadas pela insuficiência cardíaca com 5,6% do total de menções e doença isquêmica aguda e crônica do coração (com 3,7 e 3,4% do total de menções respectivamente) .

A **Figura 3** mostra a análise de correspondências das causas de morte agrupadas de acordo com os códigos alfanuméricos da CID – 10 por aparelho como na Tabela 1. Observa-se uma maior relação das múltiplas causas com a fração de ejeção, especialmente as infecciosas (A e B) ocupando uma posição central em relação aos grupos de fração de ejeção. Há proximidade nas causas Neoplásicas (C e D) com o grupo de pacientes com ICFEP.

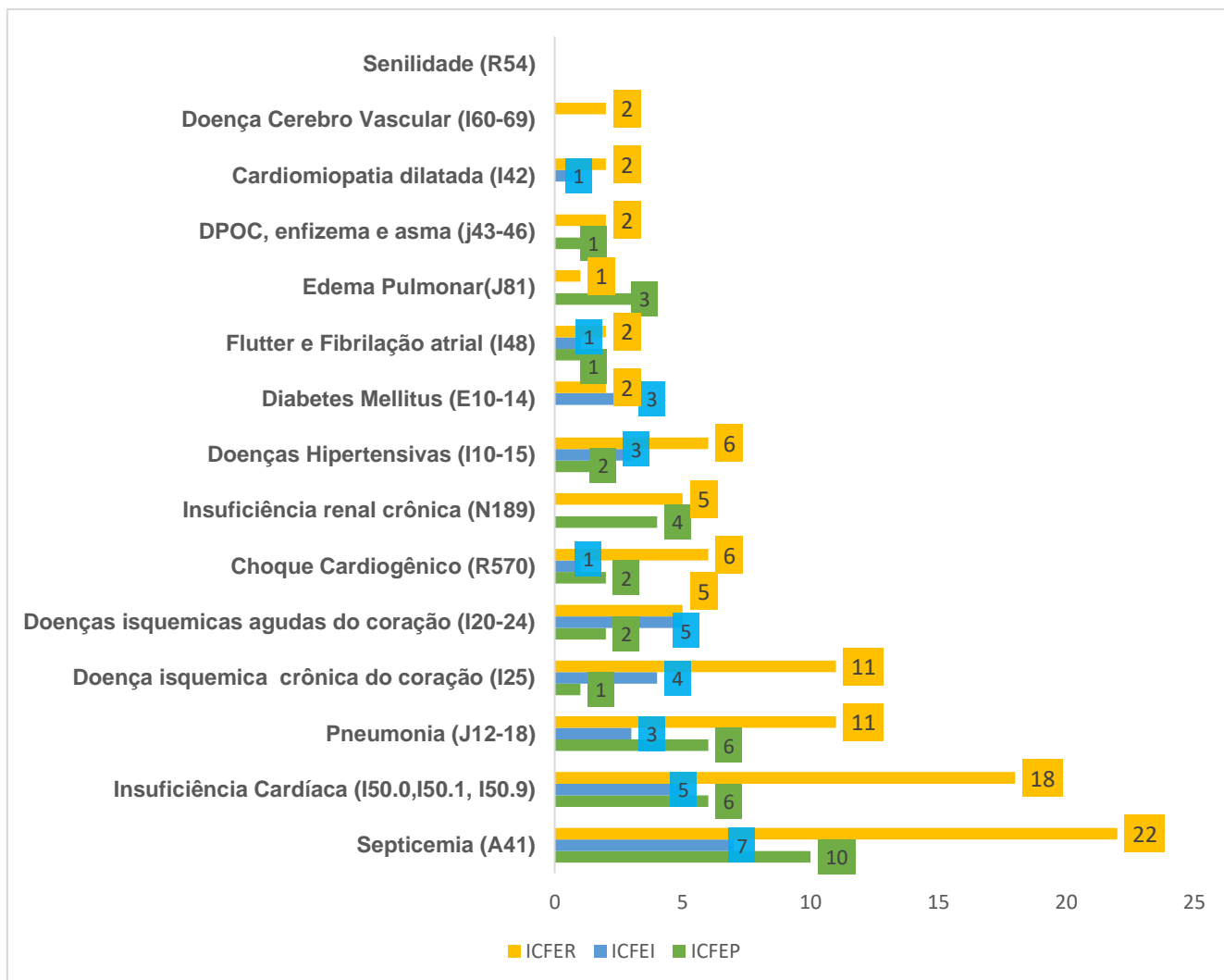


Figura 1 - Causas de morte hospitalar mencionadas em qualquer linha da declaração óbito, agrupadas por condições específicas * de acordo com a fração de ejeção de pacientes internados com diagnóstico de IC entre maio de 2011 e julho de 2019

FE, Fração de ejeção; IC, Insuficiência cardíaca; ICFEP, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; ICFEI, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFER, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

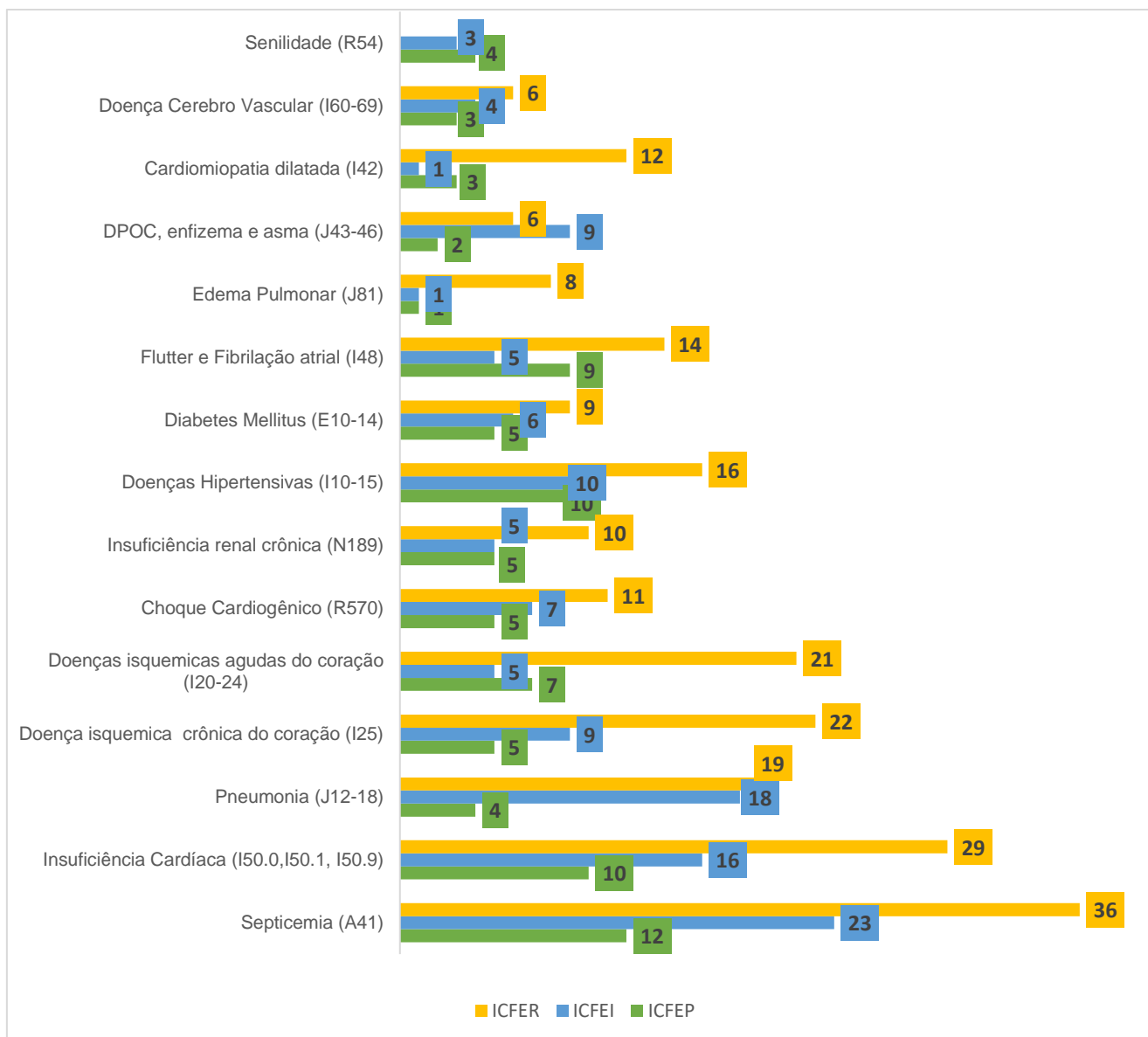


Figura 2 - Causas de morte destacadas após a alta mencionadas em qualquer linha da declaração óbito, com média do tempo de seguimento de $2,94 \pm 2,55$ anos agrupadas por condições específicas * de acordo com a fração de ejeção. FE, Fração de ejeção; IC, Insuficiência cardíaca; ICFEP, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; ICFEI, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFER, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

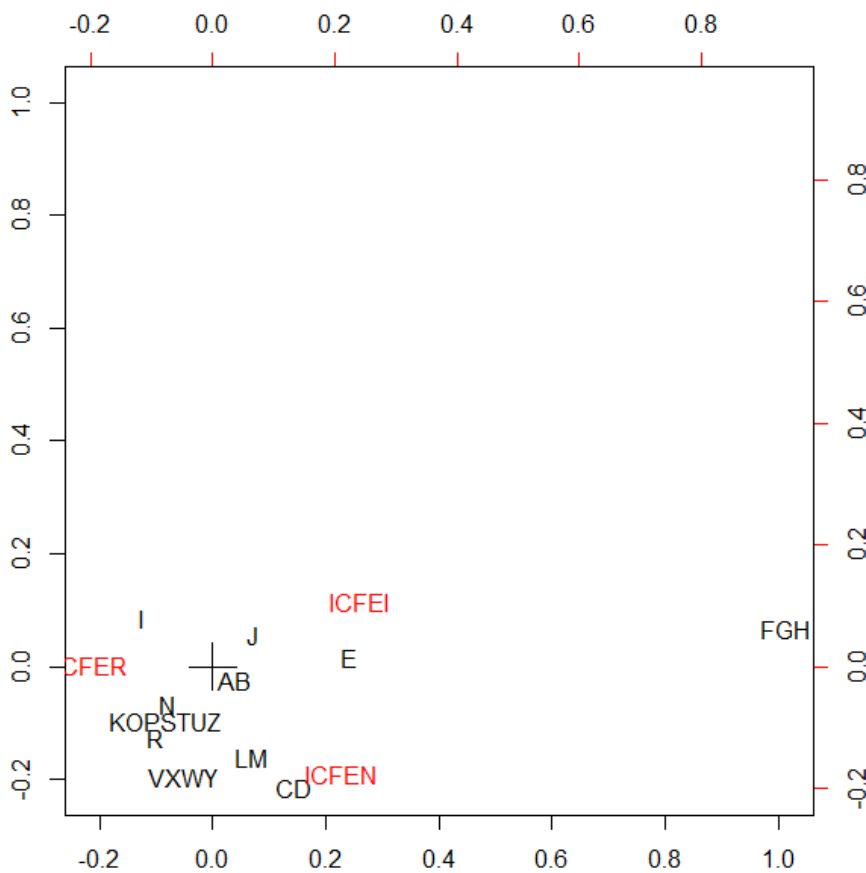


Figura 3 Análise de correspondência das causas de morte mencionadas em qualquer linha da declaração óbito, agrupadas por aparelho (Grupamento de acordo com os códigos alfanuméricos da CID – 10) de acordo com a fração de ejeção de pacientes internados com diagnóstico de IC entre maio de 2011 e julho de 2019

Discussão

Neste artigo foram avaliados, através da análise de banco de dados prospectivos, indivíduos internados por IC descompensada, identificando causas de morte de pacientes classificados como ICFEP, ICFER e ICFEI durante a

internação. A IC é a condição patológica comum a evolução da maioria das cardiopatias e esta é mais prevalente em idosos, e a ocorrência de múltiplas causas de óbito é mais frequente nesta população, ao longo do tempo. Neste contexto a análise da mortalidade utilizando a metodologia de causas múltiplas de morte se mostra uma importante ferramenta, em especial no entendimento pleno do papel da classificação da fração de ejeção, caracterizando as mortes relatadas na declaração de óbito, e possibilitando o estudo da associação de causas de cada perfil clínico ¹¹⁰. Em um artigo de 2003 Santos et al encontra a menção a insuficiência cardíaca entre as menções menos frequentes como causa básica, porém com mais de 85 000 menções na declaração de óbito destacando a importância das causas múltiplas para a análise das causas de morte.

Na **Tabela 1** destaca-se a elevada menção, como esperado a doenças agrupadas e classificadas como aparelho circulatório correspondendo a aproximadamente 36% das menções das DO, especialmente na ICFER com aproximadamente 20% das menções. Porém há elevado número absoluto de menções das causas do aparelho respiratório(J) com 13,5%, infecciosas (A e B) com 11,8% e Neoplasias (C e D) com 4% do total chegando a aproximadamente 30% das causas mencionadas. Este dado diferiu da literatura existente no Brasil que mostra que aproximadamente 50% se referem a sistema circulatório(I) e 25% do aparelho respiratório(J) o que pode ter influenciado a elevada mortalidade nesta amostra¹². Há também importante frequência dessas causas do aparelho circulatório nos grupos da ICFEP e ICFEI (7,9% e 8,3% respectivamente) com predomínio das causas circulatórias mencionadas no grupo de pacientes com ICFER(19,8%). Houve respectivamente na ICFEP e

ICFEN, porém também frequência importante de outras causas que não são do aparelho circulatório como infecciosa (A e B) (2,4%, 3,4%) e Neoplasias(C e D)(1,0%, 1,0%) .Foi realizada uma coorte internacional de quase 6000 indivíduos idosos ao longo de 16 anos de seguimento que corrobora a compreensão deste achado. Ao examinar cada causa da morte, foi claro nesta coorte que a maioria das associações de fatores de risco com mortalidade total foram devido às associações de múltiplos fatores de risco com a morte cardiovascular. A idade mais avançada foi fortemente relacionada à demência e morte infecciosa; A idade mediana de morte para essas causas foi de 87 e 85 anos, respectivamente ¹¹¹.

A significativa frequência das causas infecciosas nos agrupamentos por condições específicas, relacionadas a internação hospitalar (**Figura 1**), e após a alta (**Figura 2**) também são relevantes neste contexto, sendo nesta amostra a causa mais frequente de óbito. Um estudo multicêntrico francês realizado com 581 pacientes da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com insuficiência cardíaca aguda revelou uma taxa de infecção de 20% entre os pacientes internados ¹¹².

A faixa etária de 60 anos, idade próxima a idade mínima desta amostra, juntamente com o processo infeccioso, aumentam a morbidade e mortalidade desses pacientes, quando comparado com indivíduos mais jovens ¹¹³.Em estudo francês multicêntrico com 4.252 pacientes adultos, 429 desenvolveram infecção hospitalar. A presença de comorbidades, neoplasia, neutropenia, uso prévio de antimicrobiano, internação em unidade de terapia intensiva, transferência de outro hospital, entubação traqueal por mais de 24 horas e estadia prolongada estavam independentemente associadas com infecção hospitalar ¹¹⁴. Os idosos frequentemente necessitam de internação hospitalar para cuidados de suas

condições clínicas. Porém, a infecção adquirida em ambiente hospitalar assume grande importância nesse grupo devido à sua alta taxa de letalidade ^{113,115}.

Neste contexto a idade avançada da amostra também leva a mudança nos padrões de ocorrência dos óbitos do aparelho circulatório. Nos agrupamentos por condições específicas (Figuras 1 e 2) destaca-se que a IC (I50), que apresentou a maior proporção em grande estudo Brasileiro com frequência de 23,26%¹², não foi a menção mais frequente das DO desta amostra. Destaca-se a nível hospitalar a maior proporção de IC(I50) no grupo com ICFEI e comparação com ICFEP e a após a alta. Houve também um gradiente entre as menções por IC(I50), por causas infecciosas, e por doenças isquêmicas agudas e crônicas, com mudança de frequência em relação a ICFER, ICFEI e ICFEP, respectivamente. Esse achado sugere a maior importância das menções por doenças isquêmicas do coração na ICFEI no seguimento de longo prazo. A presença dessas causas de morte também confirmam que o risco de morte após hospitalização por IC permanece aumentado entre 12 a 18 meses após o evento¹⁰⁶. As taxas de readmissão por IC em adultos jovens são similares as de idosos, o que sugere que o risco de rehospitalização está presente independentemente da idade ¹⁰⁸.

Na Figura 3 observa-se a relação na análise de correspondência dos agrupamentos por aparelho com os grupos de fração de ejeção. Há relação independente dos grupos de fração de ejeção das causas infecciosas(I). Observa-se importante relação de Neoplasias (C e D) com o grupo da ICFEP. A idade avançada foi também reconhecida como mais frequentes na ICFEP em comparação com o ICFER e foram confirmadas repetidamente em estudos epidemiológicos de ICFEP ¹¹⁶. Dados recentes sugerem que as pessoas que

desenvolvem ICFEP têm, em média, ± 6 anos a mais do que aquelas que desenvolvem ICFER ¹¹⁷, e a ICFEP representam uma proporção maior de casos de IC incidentes em pessoas idosas. Há maior relação das causas respiratórias e endócrinas com o grupo da ICFEI (Figura 3) sugerindo a influência das comorbidades também neste grupo. As causas do aparelho circulatório estão mais próximas do grupo com ICFER. A maior frequência de ICFER na amostra (50%) pode explicar a relação com o aparelho circulatório (I) pela alta frequência da etiologia isquêmica e alta mortalidade ⁹⁹.

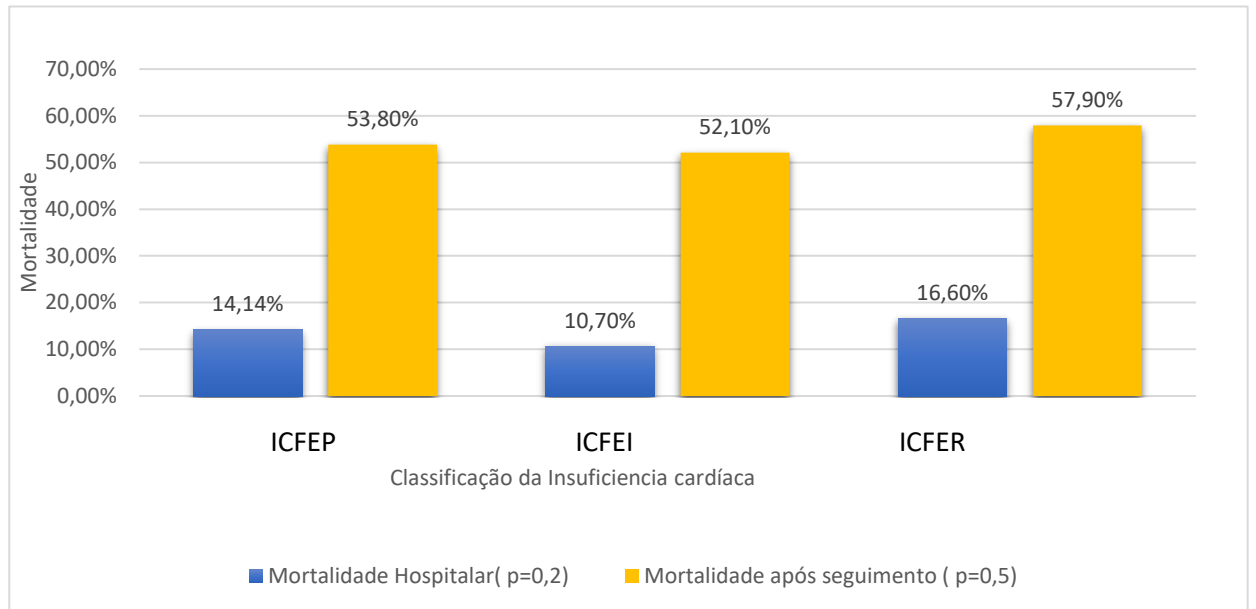
As principais limitações deste artigo se referem ao desafio do preenchimento das declarações de óbito interferindo na qualidade da informação sobre causas de morte. Outra limitação relevante é que dados de 21 declarações de óbito da amostra não foram encontrados o que não permite uma completa interpretação. Porém foram obtidos dados de 266 declarações de óbito (93%), totalizando 977 menções e não houve prejuízo.

Conclusão

Neste estudo houve importante ocorrência de causas não relacionadas ao aparelho circulatório, como as infecciosas e respiratórias, nas declarações de óbito. Este achado sugere que as mortes analisadas através das causas múltiplas, nesta amostra, sejam a nível hospitalar ou após o seguimento de aproximadamente 3 anos, não estão relacionadas a características próprias do aparelho circulatório, como a insuficiência cardíaca ou sua classificação da fração de ejeção, mas sim as condições clínicas concomitantes como a idade avançada e comorbidades.

A metodologia utilizada baseou-se em amostra de dados obtida em um hospital terciário que em associação com a revisão da literatura, permitiu uma nova visão da evolução de diversos fatores relacionados a doença como por exemplo a importância da correlação entre mortalidade por diversas causas em especial nos idosos e a mortalidade por IC. A classificação da fração de ejeção com suas características, não se apresentou, neste contexto, como uma variável distinta. As mortes analisadas através das causas múltiplas, seja a nível hospitalar ou após o seguimento de aproximadamente 3 anos, não estiveram relacionadas a características relacionadas as doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca e a classificação da fração de ejeção, mas sim as condições clínicas concomitantes como a idade avançada e comorbidades.

Anexo 1



Considerações finais

No mundo desde o século XX houve notável aumento da longevidade principalmente alimentado pelo controle das doenças transmissíveis e saneamento bem como desenvolvimento de vacinas e antibióticos. Entretanto esse aumento da longevidade é atenuado pelo envelhecimento e crescimento populacionais, levando a aumentos reais da mortalidade por doenças cardiovasculares relacionadas a idade, aumento do consumo de tabaco e dieta mais aterogênica. Há no mundo, no entanto uma diminuição das mortes causadas por doenças cardiovasculares nos últimos anos, pela evolução dos tratamentos específicos aumentando ainda mais a expectativa de vida¹¹⁸. Entretanto os avanços terapêuticos mudaram também o padrão de causa de morte dos pacientes idosos, não amplamente sua mortalidade.¹⁰⁰

Na América Latina, com suas peculiaridades sociais, econômicas e culturais, um perfil clínico distinto é encontrado, evidenciando baixo investimento na saúde, inadequado acesso ao atendimento e acompanhamento insuficiente ocasionando potenciais fatores de risco, e, conseqüentemente, favorecendo o desenvolvimento da IC.

Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia publica em diretriz mudanças na classificação de fração de ejeção. Surge o conceito de IC com fração de ejeção (FE) intermediária, que incluiu a faixa de FE entre 40 e 49%. O indivíduo com FE maior ou igual a 50% é categorizado como portador de IC de FE preservada (ICFEP) e quando há FE menor que 40% é categorizado como portador de IC com FE reduzida (ICFER).² Os dados lacunares desta zona cinza e intermediária, permitem o fomento de novas hipóteses. A importância desta classificação em faixa intermediária permanece incerta. Neste contexto dois

artigos foram escritos buscando auxiliar a esclarecer tais lacunas. O primeiro artigo com objetivo de levantar as características clínicas, laboratoriais, epidemiológicas de pacientes internados com diagnóstico de insuficiência cardíaca com enfoque em sua fração de ejeção. Comparando os desfechos encontrados nos grupos de fração de ejeção normal, intermediária e reduzida permitindo o melhor entendimento da evolução das diferentes formas de IC.

A metodologia utilizada baseou-se em amostra de banco de dados obtida em um hospital terciário em associação com a revisão da literatura. O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi baseado em critérios clínicos e laboratoriais considerando-se os critérios clássicos de Framingham e Boston.^{91,21} A classificação da fração de ejeção com suas características, não se apresentou, neste contexto, como uma variável distinta. Nessa amostra, com o emprego do Elastic NET e da Arvore de sobrevivência, relevância da necessidade do uso de vasopressores, do tempo de ocorrência da IC representada pela IC prévia, e dos fatores associados com a idade, como a demência, como determinantes de morte nos mais idosos com IC. Também se observou melhor as relações de diversos fatores associado com a IC nos mais jovens, como por exemplo a falência associada dos mecanismos de compensação da IC, representados pelas readmissões, e insuficiência renal.

O segundo artigo analisa, através das ocorrências de causas múltiplas de morte fornecidas pelas declarações de óbito do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), as principais comorbidades associadas a morte classificadas pela fração de ejeção, antes e após a alta hospitalar. As mortes analisadas através das causas múltiplas, seja a nível hospitalar ou após o seguimento de aproximadamente 3 anos, não foram as mais associadas a ocorrências

relacionadas as doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca e a classificação da fração de ejeção, mas sim as condições clínicas concomitantes como a idade avançada e morbididades.

O conhecimento amplo dos fatores associados com a IC com diversas faixas de fração de ejeção, e seus desfechos, torna-se fundamental para elaboração de estratégias específicas para redução da morbidade e da mortalidade, e de seus fatores determinantes. A simples estratificação da fração de ejeção não foi suficiente para explicar a mortalidade da IC, provavelmente pelos diversos fatores relacionados com as múltiplas comorbidades que interagem para determinar a falência cardíaca. Nesse contexto, a morte associada a IC parece representar a soma do envelhecimento associada as falências orgânicas adquiridas na evolução da síndrome de insuficiência cardíaca.

Perspectivas futuras

Estudos multicêntricos e prospectivos serão necessários para melhor elucidação da importância da classificação de ejeção, bem como suas características, associações e possíveis implicações para estratégias terapêuticas e epidemiológicas. Esses estudos realizados em diversos cenários, como o hospitalar e o ambulatorial, possibilitará incremento na redução de morbidade, mortalidade e melhora da qualidade de vida associada a esta patologia.

Referências bibliográficas

- 1 EA, B. **III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica.** MARCONDES-BRAGA FG, A.-F. S., ROHDE LE, OLIVEIRA WA, ALMEIDA e DR, E. C.: Arq Bras Cardiol. 93: (1 supl.1):1-71 p. 2009.
- 2 AUTHORS/TASK FORCE, M. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European Journal of Heart Failure**, v. 18, n. 8, p. 891-975, 2016. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84981715657&doi=10.1002%2fejh.592&partnerID=40&md5=12e3cfb20f85850396320cec1fbed843> >.
- 3 BOCCHI, E. E. A. **Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica** Arq. Bras. Cardiol. . vol.98 no.1 2012.
- 4 CARDÍACA, C. C. D. D. I. **Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda:** Arq Bras Cardiol. 111(3): 436-539 p. 2018.
- 5 MCALISTER FA, T. K., TAHER ET AL,. **Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure.:** Am Heart J 1999;138:87-94 1999.
- 6 MOSTERD A, H. A. **Clinical epidemiology of heart failure. :** Heart 2007;93:1137–1146 2007.
- 7 REDFIELD MM, J. S., BURNETT JC, ET AL. **Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. :** JAMA 2003;289:194–202) 2003.
- 8 BLEUMINK GS, K. A., STURKENBOOM MCJM, ET AL. **Quantifying the heart failure epidemic:prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study: Eur Heart J England; 2004;25:1614–1619.)** 2004.
- 9 CEIA F, F. et al. **Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531–539 Eur J Heart Fail 2002;4:531–539** 2002.

- 10 **GAUI EN, K. C. O. G. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca como Causa Básica ou Contribuinte de Óbito em Três Estados Brasileiros, de 1999 a 2004 Rev SOCERJ. 2008;21(3):129-137 maio/junho 2008.**
- 11 **MARTINEZ RB, I. J., ALBERO JM. Mortalidad por insuficiencia cardiaca en España, 1977-1998. : Rev Esp Cardiol. 2002;55(3):219-26. 2002.**
- 12 **GAUI EM, O. G., KLEIN CH. Mortalidade por Insuficiência cardíaca e doença isquêmica do coração no Brasil de 1996 a 2011: Arq Bras Cardiol.2014;102(6):557-565 2014.**
- 13 **GAUI EN, K. C., OLIVEIRA GMMD. Mortalidade Proporcional por Insuficiência Cardíaca e Doenças Isquêmicas do Coração nas Regiões do Brasil de 2004 a 2011: Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3):230-238) 2016.**
- 14 **GOTTDIENER JS, A. A., AURIGEMMA GP, POLAK JF, TRACY RP, KITZMAN DW, ET AL. Congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. : J Am Coll Cardiol. 2000;35(6):1628–37) 2000.**
- 15 **NOGUEIRA PR , R. S., CORRÊA KS. Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO – Brasil Perfil Epidemiológico, Clínico e Terapêutico da Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário Arq Bras Cardiol 2010; 95(3) : 392-398 2010.**
- 16 **BATLOUNI M, F. E. D., SAVIOLI NETO F. Insuficiência cardíaca no idoso. In: Freitas EV de, Py L, Caçado FAX, Doll J, Gorzoni ML. : Tratado de geriatria e gerontologia, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p. 480-99. 2006.**
- 17 **DL, M. Mechanisms and models in heart failure.: Circulation 1999;100:999-1008 1999.**
- 18 **LH., O. Heart Failure na neuro-humoral responses.: In:Opie LH(ed.) The heart: physiology, from cell to circulation Philadelphia:Lippincott Willian and Wilkins, 1998;475-511 1998.**
- 19 **BRAUNWALD. Tratado de doenças cardiovasculares: Douglas L. Mann et al. [tradução Gea – Consultoria Editorial]. – 10. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2018 2018.**

- 20 **MANN DL, B. M. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. : Circulation 111:2837, 2005 2005.**
- 21 **MCKEE PA, C. W., MCNAMARA P, KANNEL WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. : N Engl J Med 1971;285:1441-6. 1971.**
- 22 **(SBC), S. B. D. C. et al. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. : Arq Bras Cardiol. 1999; 72 (supl 1): 4-30 1999.**
- 23 **JMR., N. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do Mundo.: Rev SOCESP. 2004; 14 (1): 1-7 2004.**
- 24 **BOCCHI EA, A. A., VERDEJO H, DIEZ M, GÓMEZ E, CASTRO P. Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. : J Am Coll Cardiol. 2013;62(11):949-58) 2013.**
- 25 **BARRETTO ACP, N. M., WAJNGARTEN M, CANESIN MF, BALLAS D, SERRO-AZUL JB. Insuficiência cardíaca em grande hospital terciário de São Paulo. : Arq Bras Cardiol. 1998; 71 (1): 15-20. 1998.**
- 26 **SHEN L, R. F., MARTINEZ F, BODANESE LC, ECHEVERRÍA LE, GÓMEZ EA, ET AL. Contemporary characteristics and outcomes in chagasic heart failure compared with other nonischemic and ischemic cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2017;10(11):pii:e004361). : Circ Heart Fail. 2017;10(11):pii:e004361. 2017.**
- 27 **COLS., A. E. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares - BREATHE: Características, Indicadores e Desfechos Arq Bras Cardiol. 2014; [online].ahead print, PP.0-0 2015.**
- 28 **JORGE AL, R. M., MARTINS WA, CORREIA DM, FERNANDES LC, COSTA JA, ET AL. The prevalence of stages of heart failure in primary care: a populationbased study. : J Card Fail. 2016;22(2):15. 2016.**
- 29 **GIVERTZ MM, C. W., BRAUNWALD E. Clinical aspects of heart failure , pulmonary edema, high-output failure.: In: Zipes DP ,Libby P,Bonow R, Braunwald E.(Ed) Braunwald's E heart disease . A Textbook cardiovascular medicine 7 ed. Philadelphia: Elsevier inc ; 2005:539-68 2005.**

- 30 **KOTECHA D, P. J. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? : Eur Heart J 2015;36:3250–7. 2015.**
- 31 **VAN VELDHUISEN DJ, A. S., PONIKOWSKI P,MACDOUGALL IC. Anemia and iron deficiency in heartfailure: mechanisms and therapeutic approaches.: Nat Rev Cardiol 2011;8:485 2011.**
- 32 **GROENVELD HF, J. J., DAMMAN K, ET AL. Anemia and mortality in heart failure patients. asystematic review and meta-analysis. : J Am CollCardiol 2008;52:818 2008.**
- 33 **TANG WH, T. W., JAIN A,; FRANCIS GS, H. C., YOUNG JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure.: J Am Coll Cardiol 2008;51:56 2008.**
- 34 **WALDUM B, W. A.; SANDVIK L, E. A. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. : J Am Coll Cardiol 2012;59:371 2012.**
- 35 **KLIP IT, C.-C. J., VOORS AA, ET AL. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis.: Am Heart J 2013;165:575–82.e3. 2013.**
- 36 **NANAS JN, M. C., KARAGEORGOPOULOS D,ET AL. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. : J Am Coll Cardiol 2006;48:2485–9. 2006.**
- 37 **VAN DER MEER P, L. D., JANUZZI JL, ET AL. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. : Eur Heart J 2008;29:1510–5 2008.**
- 38 **WESTENBRINK BD, V. F., VOORS AA, ET AL. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well.: Eur Heart J 2007;28:166–71 2007.**
- 39 **WESTENBRINK BD, V. A., DE BOER RA, ET AL. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. : Eur J Heart Fail 2010;12:676–84 2010.**

- 40 **LIP GYH, S. F., OVERVAD K, RASMUSSEN LH, LARSEN TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. : Clin Res Cardiol 2015;104:1088–1096. 2015.**
- 41 **DAMMAN K, V. M., VOORS AA, O’CONNOR CM, VAN VELDHUISEN DJ, HILLEGE HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis.: Eur Heart J 2014;35:455–469. 2014.**
- 42 **FILIPPATOS G, F. D., PARISSIS J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. : Eur Heart J 2014;35:416–418. 2014.**
- 43 **GHERGHIAD E M, P. O. Acute heart failure syndrome, : Cardiorenal Syndrome: new perspectives: Circulation 121:2592,2010 , J am Coll Cardiol 53:557,2009 /Bock JS, Gottlieb SS 2010.**
- 44 **GILBERT RE, K. H. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. : Lancet 2015;385:2107–2117. 2015.**
- 45 **BAKRIS GL, F. V., KATHOLI RE, MCGILL JB, MESSERLI FH, PHILLIPS RA, RASKIN P, WRIGHT JT, OAKES R, LUKAS MA, ANDERSON KM, BELL DSH,. GEMINI Investigators for the. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292: 2227–223. : JAMA 2004;292: 2227–223. 2004.**
- 46 **AGUILAR D, B. B., RAMASUBBU K, DESWAL A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. : J Am Coll Cardiol 2009;54: 422–428 2009.**
- 47 **GOODE KM, J. J., RIGBY AS, KILPATRICK ES, ATKIN SL, BRAGADEESH T, CLARK AL, CLELAND JGF. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus.: Heart 2009;95:917–923 . 2009.**
- 48 **SARTIPY, U. et al. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. European Journal of Heart Failure, v. 21, n. 4, p. 471-479, Apr 2019. ISSN 1388-9842. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000468038100011 >.**

- 49 HECKMAN GA, P. C., DEMERS C, ST ONGE J, TURPIE ID, MCKELVIE RS. **Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities.**: Clin Interv Aging. 2007;2:209-18 2007.
- 50 MIGUEL RIZZI A, B. O., SÁNCHEZGL, ET AL.: **Delirium en pacientes atendidos por insuficiencia cardíaca descompensada en urgencias: características clínicas y evolución**; : Emergencias 2012; 24: 283-288) 2012.
- 51 ASSOCIATION, T. C. C. O. T. N. Y. H. **Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis.** : Boston: Little, Brown and Co;1964 1964.
- 52 HUNT SA, A. W., CHIN MH, FELDMAN AM, FRANCIS GS, GANIATS TG, ET AL. **ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heartfailure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).** American College of Cardiology Circulation. 2005;112:e154-e235.
- 53 RE., H. **Management of descompensated heart failure RE.** AM J 2004; 11:473-79 2004.
- 54 BOCCHI, E. A. et al. **Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 1, p. 1-33, 2012 2012. ISSN 0066-782X. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012000700001(=pt >.
- 55 AL., B. P. E. **How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC):** European Journal of Heart Failure (2020) 22, 391–412 2020.
- 56 LAURITSEN, J.; GUSTAFSSON, F.; ABDULLA, J. **Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail**, v. 5, n. 4, p. 685-694, Aug 2018. ISSN 2055-5822.
- 57 ALTAIE, S.; KHALIFE, W. **The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail**, v. 5, n. 6, p. 1008-1016, Dec 2018. ISSN 2055-5822.

- 58 LAM, C. S. P. et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. **European Heart Journal**, v. 39, n. 20, p. 1770-1780, May 2018. ISSN 0195-668X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000432690400008 >.
- 59 **BADGETT; RG, M. C., OTTO PM, RAMÍREZ G. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, Ramírez G. J Gen Intern Med 1996;11:625-34). 1996.**
- 60 **ROHDE LE, P. D., POLANCZYK CA, GOLDRACH LA, CLAUSELL N. A hemodynamically oriented echocardiography-based strategy in the treatment of congestive heart failure. : J Card Fail 2007;13:618-25 2007.**
- 61 **DANIEL LB, M. A. Natriuretic peptides, : J Am Cardiol 50:2357,2007 2007.**
- 62 **YANCY CW, E. A. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines.: J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147–239. 2013.**
- 63 **KHANAM SS, S. J., LEEJW, ET AL. Prognostic value of short-term follow-up BNP in hospitalized patients with heart failure Khanam et al. : BMC Cardiovascular Disorders (2017) 17:215 2017.**
- 64 **YASUHIRO HAMATANI, T. N., YASUYUKI SHIRAISHI, ET AL. WET-NaDEF collaboration project, Long-term Prognostic Significance of Plasma B-type Natriuretic Peptide Level in Acute Heart Failure Patients with Reduced, Mid-range and Preserved Ejection Fraction, : *The American Journal of Cardiology* (2017),<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.12.012>. 2017.**
- 65 **STEELE IC, N. A., MAGUIRE S, HOPER M, CAMPBELL G, HALLIDAY MI, NICHOLLS DP. Cytokine profile in chronic cardiac failure. : Eur J Clin Invest 1996;26:1018–1022. 1996.**
- 66 **WJ, P. How are cytokines activated in heart failure? : Eur J Heart Fail 1999;1:309–312 . 1999.**
- 67 **ANAND IS, L. R., FLOREA VG, KUSKOWSKI MA, RECTOR T, MASSON S, SIGNORINI S, MOCARELLI P, HESTER A, GLAZER R,**

- COHN JN. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. : Circulation 2005;112:1428–1434. 2005.**
- 68 **WINDRAM JD, L. P., RIGBY AS, HANNING I, CLARK AL, CLELAND JG. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure.: Am Heart J 2007;153:1048–1055 2007.**
- 69 **TANNER H, M. P., FULLER-BICER GA, RIEBEN R, MEIER B, HESS O, HULLIN R. Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure. : J Heart Lung Transplant 2007;26:622–629. 2007.**
- 70 **MINAMI Y, K. K., NAOKI SATO N, ET AL. ATTEND Study, C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure Tokyo Women’s MedicalUniversity, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan; 2Division of Cardiology, Sekikawa Hospital, Tokyo, Japan;Internal Medicine, Cardiology, and Intensive Care Unit, Nippon Medical School Musashi-Kosugi Hospital, Kawasaki, Japan; and 4Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan 28 June 2016; revised 20 September 2016; editorial decision 13 October 2016; accepted 15 October 2016; online publish-ahead-of-print 9 January 2017.**
- 71 **CHOW SL, M. A., ANAND I, ET AL. Role of biomarkers for the prevention,assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. : Circulation 2017;135(22):e1054–91 2017.**
- 72 **FROHLICH, H. et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. Heart, v. 105, n. 16, p. 1252-1259, Aug 2019. ISSN 1355-6037. Disponível em: <Go to ISI>://WOS:000482275600011 >.**
- 73 **NICK VAN BOVEN, M., A,B,1 LINDA C. BATTES, MD, PHD, B,1 K. MARTIJN AKKERHUIS, MD, PHD. Toward personalized risk assessment in patients with chronic heart failure: Detailed temporal patterns of NT-proBNP, troponin T, and CRP in the Bio-SHiFT study Am Heart J 2018;196:36-48. 2018.**
- 74 **DESAI AS, M. J., PACKER M. ET AL. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalaprilon mode of death in heart failure patients European Heart Journal (2015) 36, 1990–1997 2015.**

- 75 **MCMURRAY JJ, A. S., ANKER SD, ET AL. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. : Eur Heart J 33:1787, 2012. 2012.**
- 76 **OWAN TE, H. D., HERGES RM, ET AL. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. : N Engl J Med 355:251, 2006 2006.**
- 77 **CAMPBELL R, J. P., CASTAGNO D, ET AL. What have we learnt about patients with heart failure and preserved ejection fraction (HF-PEF) from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-Preserve? JAm Coll Cardiol 60:2349, 2012. 2012.**
- 78 **HUGHES CV, W. M., JOHNSON G, COHN JN. Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure.: The V-HeFT VA Cooperative studies group .Circulation 1993;87:111-7 1993.**
- 79 **COHN JN, J. G., SHABETAI R, ET AL. Ejection fraction peak exercise oxygen consumption ,cardiotoracic ratio , ventricular arrhythmia , and plasma norepinephrine as determinant of prognosis in heart failure.: The V-HeFT VA Cooperative studies group .Circulation 1993;87:15-16 1993.**
- 80 **AORONSON KD SCHWARTZ JS, W. K. E. A. Development and prospective validation of clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation.: Circulation 1997;95:2660-7 1997.**
- 81 **CLELAND JG, D. H., FORD I. Mortality in heart Failure: Clinical variables of prognostic value BR hear Jt;1987;58:575-82 1987.**
- 82 **LEE WH, P. M. Prognostic importance of serum sodium and its modification by converting-enzyme inhibition in patient with severe chronic heart failure Circulation 1986 73:257-67 1986.**
- 83 **DRIES DL, E. D., DOMANSKI MJ ET AL. The prognostic implication of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction.: J Am Coll 2000; 35:681-9 2000.**
- 84 **HILLEGGE HL , G. A., DE KAM PJ, ET AL. Renal function, neuro-hormonal activation, and survival in patients with Chronic heart**

- failure secondary to idiopathic dilated or to ischaemic cardiomyopathy.: *AM J Cardio* 1987;59:634-8 1987.
- 85 **LIKOFF MJ, C. S., KAY HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy . *AM J Cardiol* 1987 59:634-91 1987.**
- 86 **CARLOS V. SERRANO JR., A. T., EDSON STEFANINI. Tratado de Cardiologia SOCESP: 2ª edição, Barueri, SP: Manole; 2009 2009.**
- 87 **GREENBERG BH, A. W., ALBERT NM, ET AL. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*2007;154:277.e1–277.e8 2007.**
- 88 **AL, M. S. M. E. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure:an analysis of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity(CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29(11): 1342-3 2008.**
- 89 **FERREIRA SM, G. G., CRUZ FD, ISSA VS, BACAL F, SOUZA GE, ET AL. Anemia and renal failure as predictors of risk in mainly non-ischemic heart failure population.: *Int J Cardiol* 2008; [Epub ahead of print]. 2008.**
- 90 **STAMOS TD, S. M. Management of anemia in heart failure.: *Curr OpinCardiol.* 2010;25(2):148–54. 2010.**
- 91 **DAMMAN K, N. G., VOORS AA, ET AL. Worsening renal function and prognosis in heart failure: Systematic review and meta-analysis.: *J Card Fail* 13:599, 2007 2007.**
- 92 **CARLSON KJ, L. D.-S., GOROLL AH, LEAHY M, JOHNSON RA. Na analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients.: *Chron Dis* 38: 733, 1985 1985.**
- 93 **Miller, Rupert G. . *Survival analysis* , ISBN 0-471-25218-2 , John Wiley & Sons 1997.**
- 94 **(2019)., R. C. T. R: *A language and environment for statistical computing*. : R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019.**

- 95 BOIX MARTÍNEZ, R.; ALMAZÁN ISLA, J.; MEDRANO ALBERO, M. J. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España, 1977-1998. **Revista Española de Cardiología**, v. 55, n. 3, p. 219-226, 2002. ISSN 03008932. Disponível em: < <https://www.revespcardiol.org/es-mortalidad-por-insuficiencia-cardiaca-espana-articulo-13027543> >.
- 96 AL., F. E. **Tendência da insuficiência cardíaca no Brasil subdesenvolvido** Brasil: Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):222-231 2020.
- 97 KANAKO, T. et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction--a report from the CHART-2 Study. **European Journal of Heart Failure. Supplements**, Hoboken, New Jersey, v. 19, n. 10, p. 1258-1269, 2017. ISSN 1567-4215. Disponível em: < <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=125746225> >
- 98 TARONE. R., W. J. **On distribution-free tests for equality of survival distribution**: Biometrika v.64,n.1, p.156-160 1977.
- 99 EILEEN M. HSICH MD M ARIA V. GRAU-SEPULVEDA MD, M. B. A. F. H. M., MHS B ZUBIN J. EAPEN MD B YING XIAN BM, PHD B LEE H. SCHWAMM MD C DEEPAK L. BHATT MD, MPH D GREGG C. FONAROW MD. **Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in-hospital outcomes: Findings from the Get With The Guideline–Heart Failure Registry**. Volume 166, Issue 6 , December 2013 , Pages 1063-1071.e3: American Heart Journal 2013.
- 100 CONRAD N, J. A., CANOY D, TRAN J, PINHO-GOMES AC, MILLETT ERC, SALIMIKHORSHIDI G, CLELAND JG, MCMURRAY JJV, RAHIMI K. **Temporal trends and patterns in mortality after incident heart failure: a longitudinal analysis of 86000 individuals.**: JAMA Cardiol 2019;4:1102 2019.
- 101 YAKU H, E. A. **Risk factors and clinical outcomes of functional decline during hospitalisation in very old patients with acute decompensated heart failure: an observational study**. TAKAO KATO , T. M., 3 YASUTAKA INUZUKA,4 YODO TAMAKI,5 NEIKO OZASA,1 ERIKA YAMAMOTO,1 YUSUKE YOSHIKAWA,1 TAKESHI KITAI,6 MASASHI KATO,2 TOMOYUKI IKEDA,7 YUTAKA FURUKAWA,6 YOSHIHISA NAKAGAWA,8 YUKIHITO SATO,9 KOICHIRO KUWAHARA,10 TAKESHI KIMURA: BMJ Open 2020. 10:e03267 2020.

- 102 ZAKY A, D. S., BENDJELID K, TREGGIARI MM. **Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge.** : Shock. 2014;41(1):12-24 2014.
- 103 HOCHSTADT A, M. Y., LANDESBURG G. **Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers?:** J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25(3):526-35. 2011.
- 104 IAKOBISHVILI Z, C. E., GARTY M, BEHAR S, SHOTAN A, SANDACH A, ET AL. **Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes.:** Acute Card Care. 2011;13(2):76-80. 2011.
- 105 WONG CY, C. S., DESAI MM, KRUMHOLZ HM. **Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure.:** Am J Med. 2011;124(2):136-43. 2011.
- 106 KRISTENSEN SL, J. P., KOBER L, PREISS D, KJEKSHUS J, MCKELVIE RS, ET AL. **Comparison of outcomes after hospitalization for worsening heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with heart failure and reduced and preserved ejection fraction.:** Eur J Heart Fail. 2015;17(2):169-76 2015.
- 107 BACAL F, M.-B. F., ROHDE LEP, XAVIER JÚNIOR JL, DE SOUZA BRITO F, MOURA LZ, ET AL. **3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco.:** Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):230-289 2018.
- 108 RANASINGHE I, W. Y., DHARMARAJAN K, HSIEH AF, BERNHEIM SM, KRUMHOLZ HM. **Readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia among young and middleaged adults: a retrospective observational cohort study.:** PLoS Med. 2014;11(9):e1001737. 2014.
- 109 [HTTP://WWW4.TJRJ.JUS.BR/](http://www4.tjrj.jus.br/). Corregedoria Geral da Justiça do Estado do Rio de Janeiro. <http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>, Disponível em: < <http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx> >.
- 110 REZENDE EM, S. I., ISHITASI P., ET AL. **Causas múltiplas de morte por doenças crônico-degenerativas: uma análise multidimensional.** : Cad Saúde Pública 2004;20(5)). 2004.
- 111 NEWMAN AB, S. M., ARNOLD AM ET AL . **Total and Cause-Specific Mortality in the Cardiovascular Health Study Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES : J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009 Vol. 64, No. 12, 1251–1261 doi:10.1093/gerona/glp127: J**

- 112 ZANNAD F, M. A., JUILLIÈRE Y, COHEN-SOLAL A, GUIZE L, ALLA F, ET AL. **Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study.***Eur J Heart Fail.* 2006;8:697–705). Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al 2006.
- 113 WERNER H, K. J. . **Infection in the elderly: what is different? :** Werner H, Kuntsche J. Werner H, Kuntsche J.
- 114 SAX H, P. D. **Interhospital differences in nosocomial infection rates: importance of case-mix adjustment. :** *Arch Intern Med* 2002;162:2437-42. 2002.
- 115 W., S. P. **Infecções nosocomiais em idosos. :** *Clín Doenças Infec Am Norte* 1989;4:797 1989.
- 116 PFEFFER, M. A., SHAH, A. M., & BORLAUG, B. A. **Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. :** *CirculationResearch*,124(11),15981617. Doi:10.1161/circresaha. 2019.
- 117 GERBER Y, W. A., REDFIELD MM, CHAMBERLAIN AM, MANEMANN SM, JIANG R, KILLIAN JM, ROGER VL. . **A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. :** *JAMA Intern Med.* 2015; 175:996–1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924 2010.
- 118 MENSAH GA, W. G., SORLIE PD ET AL. **Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications . :** *Circ Res.* 2017 January 20; 120(2): 366–380. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309115 2017.

Anexo 1



Nome completo: _____
 Data de nascimento: __/__/____
 Sexo: M F Registro: _____
 Leito/Andar: _____

Se a etiqueta estiver disponível, cole-a aqui.

IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTE COM SUSPEITA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Nome: _____ Data Nascimento: __/__/____ Idade: _____
 Sexo: M F Peso: _____ Altura: _____ Registro: _____ Data internação UCI: __/__/____
 Médico assistente : _____ Hospital: _____

EMERGÊNCIA

História progressa:

1º EVENTO: Sim Não Internação no último ano? Sim Não Quando?: 30 dias - 6 meses - 1 ano

Queixa principal à admissão:

DISPNEIA EDEMA MMII / MMSS DOR TORÁCICA CANSAÇO PALPITAÇÃO SÍNCOPE
 OUTROS: _____

Fator de risco cardiovascular:

ARRITMIA DIABETES INS. RENAL CRÔNICA OBESIDADE (IMC>35)
 DOENÇA CORONARIANA DISLIPIDEMIA HIPERTENSÃO QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA:
 DOENÇA DE CHAGAS ETILISMO MIOCARDIOPATIA TABAGISMO: () Atual () Ex-tabagista
 () Em curso () Finalizado

MEDICAÇÕES EM USO

ANTI-ARRITMICO ANTIPLAQUETÁRIO ESPIRONOLACTONA NITRATO
 ANTI-COAGULANTE BETA-BLOQUEADOR ESTATINA SACUBITRIL/VALSARTANA
 ANTI-DEPRESSIVO BLOQ DE CANAL DE Ca+ HIDRALAZINA
 ANTI-DIABÉTICO DIGOXINA IECA / BRA OUTRO: _____
 ANTI-INFLAMATÓRIO DIURÉTICO de ALÇA / HCT IVABRADINA

AVILIAÇÃO - CRITÉRIOS DE BOSTON (Assinalar apenas o maior ponto de cada categoria)

HISTÓRIA		EXAME FÍSICO		RADIOGRAFIA DE TÓRAX	
Crítérios	Pontos	Crítérios	Pontos	Crítérios	Pontos
Dispneia em repouso	4	Frequência cardíaca	91 a 110 bpm 1 > 110 bpm 2	Edema pulmonar alveolar	4
Ortopneia	4	Turgência de jugular	> 6 cm H2O 2 > 6 cm H2O + hepatomegalia ou edema 3	Edema pulmonar intersticial	3
Dispneia paroxística noturna	3	Crepitantes pulmonares	Restrito às bases 1 Extenso 2	Derrame pleural bilateral	3
Dispneia ao caminhar no plano	2	Sibilos	3	Índice cardiotorácico > 0,50	3
Dispneia ao subir escadas	1	Terceira bulha cardíaca	3	Redistribuição de fluxo para lobos superiores	2



DESFECHO NA EMERGÊNCIA: Internação Destino: _____ Data: __/__/____ Hora: _____
 Alta com orientações Alta à revelia Transferência Hospitalar Óbito

EM CASO DE INTERNAÇÃO, COMUNICAR GRUPO DE IC COM ANUÊNCIA DO MÉDICO ASSISTENTE

AVALIAÇÃO NA INTERNACÃO - PERFIL CLÍNICO

Sinais e sintomas de Hipoperfusão: Hipotensão, pulso fino, sonolência, extremidades frias	Sinais e sintomas de congestão: ortopneia, distensão de jugular, edema, estertores		ESCORE	PONTUAÇÃO	
	Ausente	Presente			
Presente Ausente	A Compensado	B Quente e Congesto	NYHA	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	L Frio e Seco	C Frio e Congesto		<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
			INTERMACS	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5
				<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 6
				<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 7
				<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> NA

CAUSAS DA DESCOMPENSAÇÃO

- USO INADEQUADO DE MEDICAÇÃO INSUF. VALVAR INFECÇÃO HIPERTENSÃO TEP
 INSUFICIÊNCIA CORONARIANA ARRITMIA TAKO TSUBO DOENÇA VALVAR

ETIOLOGIA DA IC

- DOENÇA DE CHAGAS ISQUÊMICA CARDIOTOXICIDADE VALVAR MIOCARDITE HIPERTENSIVA
 CONGÊNITA ALCOÓLICA TAGUICARDIOMIOPATIA PERIPARTO CARDIOMIOPATIAS - QUAL: _____

EXAMES NA INTERNACÃO

LETROCARDIOGRAMA:

- NORMAL BAV 1ºG BAVT FA/FLUTTER TAGUI VENTRICULAR
 BRD BAV 2ºG - MI SUPRA ST ALTERAÇÃO DO QT TAGUI SUPRA VENTRICULAR
 BRE QRS: _____ms BAV 2ºG - MII INFRA ST ALTERAÇÃO ONDA T EXTRASSÍSTOLE: A V

ECOCARDIOGRAMA:

- ALTERAÇÃO VALVAR MODERADA OU GRAVE ALTERAÇÃO SEGMENTAR DE VE DISFUNÇÃO DIASTÓLICA
 Estenose aórtica ALTERAÇÃO CONTRÁTIL DIFUSA VE () GRAU I
 Regurgitação aórtica FRAÇÃO DE EJEÇÃO (Teicholz) % ____ () GRAU II
 Estenose Mitrál FRAÇÃO DE EJEÇÃO (Simpson) % ____ () GRAU III
 Regurgitação Mitrál PSAP mmHg: _____
 Outras : _____ STRAIN: valor: _____ DISFUNÇÃO VD
 ALTERAÇÕES DO PERICÁRDIO AE - volume () SIM () NÃO
 DERRAME: () Leve () Moderado () Grave E/E linha médio > 14
 ESPESSEAMENTO

ABORATÓRIO: NÃO REALIZADO

- IRÉIA ____ HTO ____ CREAT ____ K ____ NA: ____ TROPONINA: POSITIVO NEGATIVO
 DÍMERO - D valor: ____ () NÃO REALIZADC
 BNP / PRÓ BNP Admissão valor: ____ () NÃO REALIZADC
 BNP / PRÓ BNP Alta valor: ____ () NÃO REALIZADC
 IB ____ GLICEMIA: ____ LEUCO: ____
 RANSFERRINA: ____ SAT DA TRANSFERRINA: ____ FERRITINA: ____

INTERVENÇÕES NA INTERNACÃO

- CATETERISMO CIRURGIA CARDIACA: () VALVAR () REVASCULARIZAÇÃO SUPORTE CIRCULATÓRIO PERCUTÂNEO:
 ANGIOPLASTIA TRATAMENTO VALVAR PERCUTÂNEO: () Mitral Clip () TAVI () ECMO
 EEF/ABLAÇÃO IMPLANTE DE DISPOSITIVO CARDÍACO: () MP () CDI () TRC () IMPELA
 DOBUTAMINA LEVOSIMEDAN MILRINONE NORADRENALINA DOPAMINA NITROGLICERINA NITROPRUSIATO
 OUTROS: _____

DESFECHO

DATA: ____/____/____

- ALTA COM ORIENTAÇÕES: () REFERÊNCIA PARA AMBULATÓRIO () REFERÊNCIA PARA MÉDICO ASSISTENTE
 ALTA A REVELIA CUIDADOS PALIATIVOS
 TRANSFERÊNCIA PARA CENTRO DE TRANSPLANTE IMPLANTE DE DISPOSITIVO DE ASSISTÊNCIA VENTRICULAR
 ÓBITO

MEDICAMENTOS NA ALTA HOSPITALAR

- ANTI-ARRÍTMICO: () AMIODARONA () SOTALOL
 ANTI-COAGULANTE: () APIXABANA () DABIGATRANA () VARFARINA () RIVAROXABANA () EDOXABANA () ENOXAPARINA
 ANTI-DEPRESSIVO ANTI-PLAQUETÁRIO: () AAS () CLOPIDOGREL () PRASUGREL () TICAGRELOR
 BETA-BLOQ BRA DIURÉTICO de ALÇA / HCT ESPIRONOLACTONA ESTATINA HIDRALAZINA IECA
 INIBIDOR DE SGLT2 IVABRADINA NITRATO SACUBITRIL/VALSARTANA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E ORIENTAÇÕES NA ALTA HOSPITALAR

- C < 70 BPM ____ () SIM () NÃO P.A.: ____:____mmHg PESO: ____ Kg
 FOLHETO DE ORIENTAÇÕES DE ALTA ORIENTAR CONSULTA 7 A 14 DIAS VACINAÇÃO PNEUMOCOCO / INFLUENZA