



UFRJ 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

Projeto de pesquisa

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

Prof. Plínio Resende do Carmo Junior

Rio de Janeiro/ RJ

2018

Resumo do projeto:

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

Estima-se que aproximadamente 23 milhões de pessoas no mundo são portadoras de IC. A prevalência de IC nos Estados Unidos é de 5 milhões de indivíduos, representando a doença cardiovascular que mais cresce.²

No Brasil, a IC é uma importante causa de hospitalização, principalmente após os 60 anos de idade,^{3,4} sendo o terceiro motivo de hospitalização por causas clínicas, dados obtidos pelo SUS/MS entre 1992 a 2002, com taxas de internação, em relação ao total, que variaram entre 3% e 4%, com letalidade em 5% a 7%.^{4,5}

As recentes diretrizes internacionais classificam a IC baseada em três grupos conforme a fração de ejeção: ICFEN (IC com FE normal; $FE \geq 50\%$), ICFEI (IC com FE intermediária) e ICFER (IC com FE reduzida; $FE \leq 40\%$). Existem dados escassos sobre o perfil diagnóstico, fatores associados, prognóstico e desfechos clínicos considerando esta classificação.⁶

O presente estudo pretende analisar as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas, que possam estar relacionados a um pior prognóstico em uma população internada com diagnóstico de IC em um hospital terciário, comparando as características e os desfechos encontrados nos grupos com fração de ejeção normal, intermediária e reduzida. A análise desses dados pode permitir um entendimento mais específico da evolução das diferentes formas de apresentação da IC.

1- Introdução

1.1 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.^{1,7}

1.2 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.²

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.^{8, 9, 10, 11}

A insuficiência cardíaca (IC) é a terceira causa de morte cardiovascular nos países desenvolvidos e também uma importante causa de morbidade e hospitalização.^{5, 12}

No Brasil, a IC foi o terceiro motivo de hospitalização por causas clínicas, pelo SUS/MS de 1992 a 2002, com taxas de internação, em relação ao total, que variaram entre 3% e 4%, com letalidade em 5% a 7%.^{4,5}

A mortalidade por IC no Brasil, entretanto tem decrescido em todas as suas grandes regiões geoeconômicas. Somente na região Norte e Nordeste apresentou maior incidência.¹³ 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.³

A IC apresenta alta morbimortalidade, e sua prevalência tende a aumentar com o envelhecimento populacional e com o aumento da sobrevida 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 síndrome.^{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.

1.3 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 sistema 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}

1.4 Etiologia

Os estudos clássicos de Framingham e Rotterdam já apontavam que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a 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 .

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 primaria 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. ^{1,21, 22}

Os avanços terapêuticos no tratamento de cardiopatias como o infarto agudo do miocárdio, da hipertensão arterial e mesmo da própria IC, levam a maior sobrevida e consequente aumento da prevalência e de internações hospitalares por essa síndrome, gerando altos custos para países cuja população idosa é crescente.^{7, 21,22 23}

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.

1.5 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.^{19,24}

A IC aguda é definida pela rápida instalação ou piora dos sintomas de IC, é uma situação com perigo á 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.^{6,25}

1.5 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.²⁶ 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.²⁷

A etiologia da anemia de pacientes com IC é multifatorial. Pacientes com doença renal crônica, diabete mellitus, idade avançada ou IC grave tem maior risco de anemia.^{28,29}

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.^{30,31} A presença de inflamação crônica da IC é uma importante causa de deficiência funcional de ferro e de resistência a eritropoietina.³² Níveis inadequados de eritropoietina são comumente encontrados pela associação com disfunção renal ³³.além de alterações na medula óssea que podem contribuir para o quadro.³⁴

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 pacientes.¹⁹ 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.³⁵

A IC e a disfunção renal crônica frequentemente coexistem, dividindo muitos fatores de risco (diabetes, hipertensão e hiperlipidemia), concorrendo para piorar o prognóstico.^{36,37} 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.^{38,39}

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.^{40,41} Embora o controle rígido do nível glicêmico altere o risco cardiovascular sua indicação não é consensual.⁴² 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.⁴³

A fibrilação atrial(FA) é comum em IC podendo ser causa ou consequência desta patologia.⁶ Em estudo recente a FA foi mais comum em pacientes com IC de fração de ejeção preservada em comparação com intermediária e reduzida sendo associada ao risco de morte, hospitalização e eventos isquêmicos de forma similar entre estes grupos.⁴⁴

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).⁴⁵ os que pode favorecer o aparecimento de delirium.⁴⁶

1.7 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.⁴⁷

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.⁴⁸

A diretriz brasileira de IC cita a classificação da doença quanto a fração de ejeção, onde $< 50\%$ é considerada reduzida, e $> 50\%$ é considerada normal. 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.^{1,7}

Em estudos 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, cerca de 4% em um grande número de estudos sendo mais elevada nos hospitais terciários atingindo 10 a 16%.⁴⁹

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: ICFEN (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 ICFEN já que na ICFER se verificam alterações ecocardiográficas exuberantes que justificam o quadro clínico. Na ICFEN, não encontra-se 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 ICFEN. A ICFEI portanto pode ter resposta diferenciada as medidas preventivas e terapêuticas podendo ser uma classe de IC distinta das demais demandando uma avaliação diferenciada.

Em um recente estudo internacional multicêntrico longitudinal realizado na Ásia, com 1098 pacientes incluídos comparando os 3 grupos de ICFEN, ICFEI e ICER a prevalência foi de 28%x13%x59%, respectivamente e o risco de morte por qualquer causa foi similar na ICFEN e ICFEI e maior na ICFER. O risco de morte ou hospitalização por IC foi menor na ICFEN que na ICFER ou ICFEI. Fatores de risco tradicionais incluindo idade, etiologia e estado clínico foram associados a desfechos clínicos para cada classificação da fração de ejeção. O valor do NT-pro BNP foi associado independentemente de forma similar ao risco de morte nos 3 grupos. Neste estudo ICFEI apresentou uma prevalência menor e analisando suas características e desfechos se apresentaram de forma diferenciada. No grupo com ICFEI a associação fatores associados e desfechos de pior prognóstico foi encontrada de forma similar ou pior comparando com o grupo com ICFEN, porém com menor associação comparada a ICFER. O estudo possui limitações metodológicas pois em Cingapura e maior parte da Ásia há maior proporção de jovens em comparação com a Nova Zelândia e países da Europa o que pode ter influenciado em seus resultados.⁵⁰

Em recente meta-análise internacional que utilizou 12 estudos com dados de 109257 pacientes, incluindo estudos que tinham em suas características de base mortalidade por todas as causas de ICFEI comparadas a ICFER e ICFEN, além de prover números de mortalidade cardiovascular por todas as causas e as características de hospitalização com um período de seguimento de 1 ano. Foram excluídos estudos com seguimento menor que 1 ano, pequenos estudos com menos de 100 pacientes e estudos com dados insuficientes. Pacientes com ICFEI eram mais idosos, com número maior de mulheres e apresentando menos doença coronariana isquêmica que pacientes com ICFER. Fatores associados de base, como hipertensão, diabetes e fibrilação atrial foram mais frequentes nos pacientes com ICFEI comparado a pacientes com ICFER, mas marcadamente menos frequentes que com ICFEN. A estimativa da função renal foi pior e haviam mais casos de doença pulmonar obstrutiva

crônica (DPOC) em pacientes com ICFEN do que entre pacientes com ICFEI e ICFER. O uso de medicações como betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina como esperado foi maior em pacientes com ICFER e com ICFEI comparado a pacientes com ICFEN. Todas as causas de morte no primeiro ano e aproximadamente 3 anos seguintes foram menores na ICFEI do que na ICFER porém maiores que na ICFEN. De forma similar a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações foi marcadamente menores na ICFEI comparando com a ICFER e discretamente maiores comparando com a ICFEN. Nesta meta análise foram incluídos estudos com grandes amostras com dados de seguimento com tempo considerável. Estes achados também sugerem que a ICFEI, considerando os dados de características e desfechos, ocupa posição intermediária sendo mais associada a desfechos de pior prognóstico que a ICFEN porém com menor associação a estes que a ICFER. Uma observação relevante sobre os resultados desta meta-análise foi que as populações dos estudos foram heterogêneas, além destes estudos serem observacionais, com amostras de tamanhos diferentes, com maior influência nos resultados de poucos estudos com amostras maiores. Somente cinco dos estudos incluídos tinham dados de hospitalização por IC e morte cardiovascular, que são desfechos importantes, por isto seu resultado deve ser interpretado de forma cautelosa.⁵¹

Estes estudos sugerem que o conceito de que ICFEI seria uma categoria distinta e com prognóstico diferenciado gerando a hipótese de que seu tratamento poderia ser individualizado, o que poderia justificar a mudança nas diretrizes e o fomento para novos estudos.

Na descompensação aguda da IC é fundamental a 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 a 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.⁶

1.8 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 ICFEN 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 que 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.²¹

A radiografia de tórax pode fornecer dados relevantes também para o diagnóstico diferencial contribuindo para o diagnóstico de ICFER. A cardiomegalia (índice cardio-torácico > 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.⁵²

No entanto, IC pode ocorrer sem cardiomegalia, principalmente em pacientes com IC aguda ou com função sistólica preservada como na ICFEN. 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.²¹

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 terapêuticas. Diversas causas de IC podem ser identificadas ou sugeridas pelo aspecto ecocardiográfico 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 constritiva. 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.⁵³

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 (isoformada ANP), o peptídeo natriurético tipo cerebral (BNP), o peptídeo natriurético do tipo C (CNP) e o peptídeo natriurético dendroapsis (DNP).⁵⁴

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.⁶

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.⁵⁵

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 ICFEN e ICFEI.⁵⁶

Entretanto, os desfechos clínicos destes pacientes permanece incerto. 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.⁵⁷ Além disso a importância do prognostica a partir valor da PCR já foi estabelecida em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.^{58,59,60}

Em um recente estudo internacional ,conclui- 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.⁶¹

A American Heart Association (AHA) publicou recentemente um estudo sobre o papel dos biomarcadores no gerenciamento da IC.⁶² 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 utilizadas 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.⁶³

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-proBNP 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. ⁶⁴

1.9 Tratamento

O tratamento não farmacológico é parte integrante e indispensável da terapêutica.^{21,22} 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 hiponatrêmicos (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 IC FER 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, e com elevação do BNP, reduzindo

hospitalização ,a piora da IC,a mortalidade cardiovascular e geral, porém com hipotensão sintomática e angioedema em maior nível.⁶⁵ 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.^{21,22} 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.⁶

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 trombolise 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.⁶

Os pacientes com ICFEN 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.⁶

Considerando tratamento específico da ICFEI 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.

1.9 Prognóstico

Ainda que diversos estudos tenham sugerido que a mortalidade em pacientes com ICFER 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

sobrevida 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 sobrevida estejam aumentando após a alta hospitalar.⁶⁶

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, tal não aconteceu para os pacientes com ICFEN.⁶⁷ Alguns estudos epidemiológicos demonstraram que a mortalidade por todas as causas para a ICFEN é semelhante à mortalidade para ICFER. Entretanto três estudos clínicos randomizados envolveram tanto pacientes com ICFEN E ICFER, demonstraram uma taxa de mortalidade inferior para a ICFEN comparada a ICFER.⁶⁸ Considerados em conjunto, os dados de estudos epidemiológicos de ICFEN demonstraram que a mortalidade anual é de, aproximadamente, 10%, mas os estudos clínicos randomizados em pacientes com ICFEN 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 ICFEN não se devem unicamente às comorbidades. Nestes estudos os pacientes com ICFEN 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 ICFEN.⁶⁸

Os estudos clássicos de Rotterdam e Framingham 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 avançada⁶⁹, fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso⁷⁰, frequência cardíaca em repouso⁷¹, pressão arterial sistólica⁷², sódio sérico⁷³, creatinina sérica⁷⁴, etiologia isquêmica^{72,73,77,78,79}, já 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.⁸⁰

Apesar da associação da diabetes com o desenvolvimento de IC , seu valor prognóstico na mortalidade hospitalar e geral em pacientes com IC permanecia controverso .⁸¹

Uma subanálise de um estudo recente, entretanto, que buscou avaliar o impacto do diabetes em pacientes com IC ,especificamente ICFEN e ICFER,considerou esta comorbidade um preditor independente de mortalidade e morbidade cardiovascular em ambos os grupos.⁸²

A presença de fatores de risco como anemia, hiponatremia e alteração da função renal são preditores prognósticos adversos na IC.⁸³

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. ⁸⁴

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.⁸⁵

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

2- Justificativa

As recentes diretrizes internacionais consideram uma nova classificação de fração de ejeção para a IC entre 40 e 49% sendo denominada como intermediária, o que levanta a tese 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.

O presente estudo 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 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.

3. 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.

4. Objetivo Geral

Neste estudo serão avaliados, através da análise retrospectiva, indivíduos por IC com internação hospitalar, identificando características próprias de ICFEN, 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.

4.1 – Objetivos Específicos

Analisar a associação das características e fatores relacionados a insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária, com dados como sexo, idade, tempo de internação, comorbidades prévias e fatores associados como hipertensão, diabetes e doença arterial coronariana e anemia, bem como uso de medicações e valores de biomarcadores. Comparar grupos de fração de ejeção normal e fração de ejeção reduzida, e identificar prognóstico e sua correlação com mortalidade hospitalar e geral permitindo o surgimento de hipóteses e elaboração de novos estudos sobre o tema.

5- Métodos

5.1 Aspectos Éticos

O projeto será submetido ao CEP do IDOR. Em conformidade com a Resolução n 510, de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

O estudo será retrospectivo, com análise em banco de dados fornecido pelo Hospital Barra D'or

5.2 Local do estudo

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

5.3 Delineamento do estudo

Será desenvolvido um estudo retrospectivo, com indivíduos, idade maior de 18 anos, com diagnóstico de internação de insuficiência cardíaca.

A análise será 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 será baseado em critérios clínicos e laboratoriais pela equipe de cardiologia assistente, sendo considerados os critérios de Framingham e Boston.

Critérios de Framingham⁸⁶: 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 hepatojugular; 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; Taquicardia (FC > 120 bpm)

Critérios de Boston⁸⁷: 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; dispnéia 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;creptantes 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 cardiotorácico superior à 0,5 3 pontos;redistribuição de fluxo em região superior 2 pontos

Serão avaliadas as frequências de variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas obtidas através de banco de dados

A análise de mortalidade será realizada a partir de banco de dados de óbitos disponibilizado pela secretaria municipal de saúde do Rio de Janeiro.

Análise estatística dos resultados preliminares foi realizada através do teste t de student para comparação de médias com análise de variância (ANOVA), qui-quadrado para variáveis categóricas.

5.4 Critérios de inclusão

Serão incluídos os indivíduos com idade acima de 18 anos, que tenham sido internados entre setembro de 2011 a março de 2018, 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.

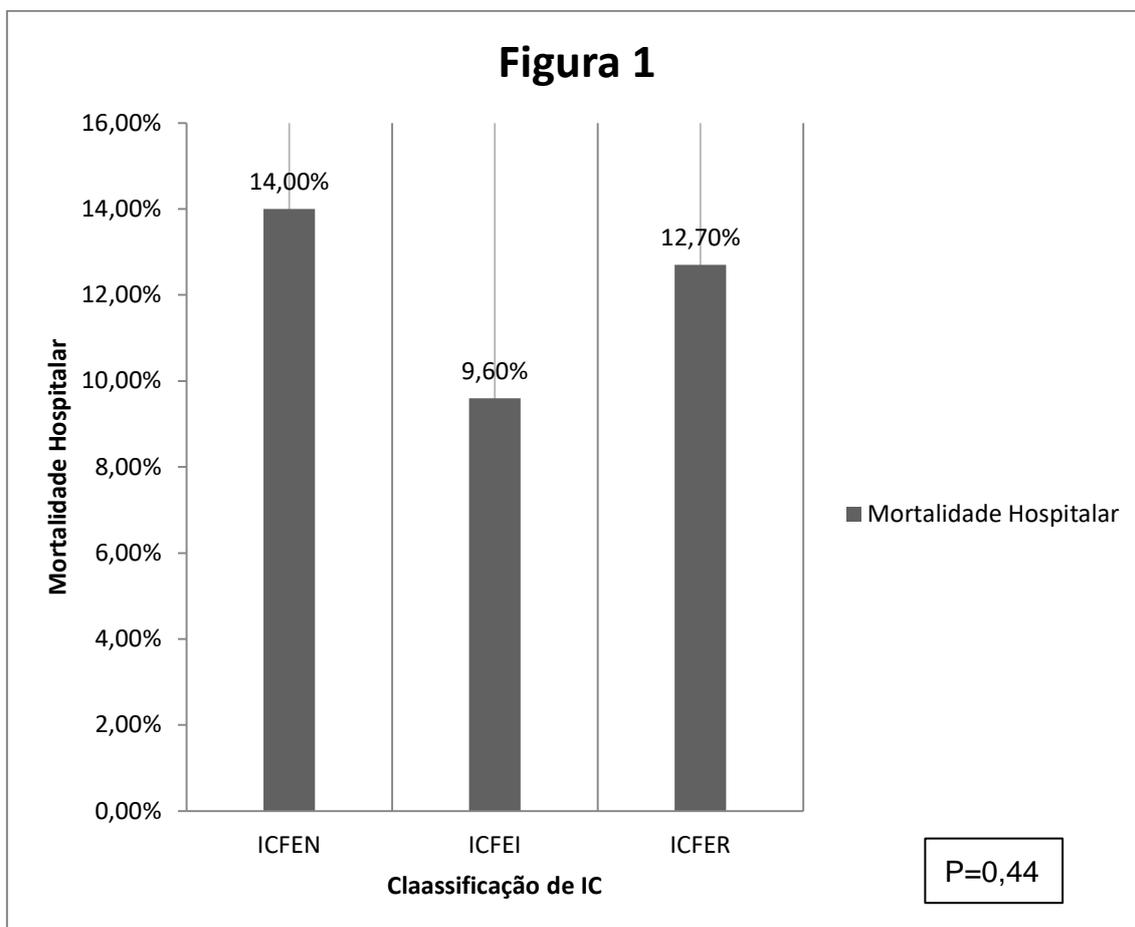
6. RESULTADOS PRELIMINARES

Após a análise preliminar do banco de dados foram admitidos 8311 indivíduos sendo 613 com idade acima de 18 anos e diagnóstico de admissão de IC baseado em critério clínico e BNP acima do valor de referência. A idade média foi de $74,67 \pm 13,66$ e predomínio de homens (58,2%). Analisando os grupos de indivíduos com ICFEN, ICFEI e ICFER respectivamente(tabela 1), há uma prevalência de 22,2% x 29% x 48,8%, mostrando que a ICFEI foi prevalente em nosso estudo e a média do valor de BNP nos grupos foi de 3462,13 x 4568,28 x 6380,42 ($P < 0,001$) mostrando que este valor médio foi maior quanto maior é o grau de disfunção. Houve diferença estatística nas variáveis: Sexo masculino 30,9% X 60,1% X 69,6% ($P < 0,001$) mostrando que a ICFEN possuem nesta análise predomínio de mulheres sendo esta uma característica distinta dos outros grupos. Considerando os fatores associados tiveram diferença estatística a história de IC prévia 27,9% x 20,2% x 32,4% ($P = 0,016$) sendo esta mais prevalente na ICFER, infarto agudo do miocárdio prévio 15,4% x 32,2% x 27,9 ($P = 0,001$) mais prevalente na ICFEI, FA permanente prévia 22,3% x 11,3% x 13,2% ($P = 0,001$) mais prevalente na ICFEN, uso de IECA prévio 11,8% x 37,9% x 37,8 ($P < 0,001$), mais prevalente na ICFEI e ICER, dados que mostram que a ICFEI pode ter perfil clínico individualizado em comparação com os outros grupos. Não houve diferença nas prevalências de HAS prévia (84,6% x 73,4% x 80,4% ($P = 0,45$), DM prévia 30,9% x 33,7% x 34,3% ($P = 0,45$), e DRC prévia foi de (14% x 16,9% x 11,7%) $P = 0,28$ A mortalidade intra-hospitalar foi de 14% x 9,6% x 1,7% (figura 1) , sem diferença estatística ($P = 0,44$) sugerindo que os desfechos hospitalares são similares nesta amostra. A análise da mortalidade geral poderá fornecer mais dados sobre os desfechos relacionados a ICFEI e sua distinção com outros grupos.

Tabela 1

Características de base da população

Variáveis	ICFEN	ICFEI	ICFER	Total	P
N(Amostra)	136(22,2%)	178(29%)	299(48,8%)	613	-
Idade	78,22±15,78	74,06±12,43	73,42±13,07	74,67±13,66	0,002
Homens	42(30,9%)	107(60,1%)	208(69,6%)	357(58,2%)	<0,001
FE média	67,8±8,13	45,19±3,3	30,36±6,82	42,91±15,9	<0,001
BNP médio	3462,13	4568,28	6380,42	5206,77	<0,001
DM prévio	42(30,9%)	60(33,7%)	108(36,1%)	210(34,3%)	0,55
HAS prévia	115(84,6%)	130(73,4%)	238(80,4%)	483(79,3%)	0,45
FA prévia	34(25%)	20(11,3%)	39(39%)	93(15,3%)	0,001
DRC prévio	19(14%)	30(16,9%)	35(11,7%)	84(13,7%)	0,28
IAM prévio	21(15,4%)	57(32,2%)	92(31,1%)	170 (27,9%)	0,001
IC prévia	38(27,9)	36(20,2%)	97(32,4%)	171(27,9%)	0,16
Betabloqueadores prévios	56(41,2%)	63(35,6%)	112(37,8%)	231(37,9%)	0,6
IECA prévio	16(11,8%)	67(37,9%)	112(37,8%)	195(32%)	<0,001



7. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Atividades	2018				2019				2020			
	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º
Levantamento bibliográfico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Coleta de dados				X	X	X	X	X	X			
Análises laboratoriais					X	X	X	X	X	X		
Análise estatística					X	X	X	X	X	X	X	
Elaboração de trabalhos para publicação								X	X	X	X	X
Divulgação dos resultados parciais								X	X	X	X	
Elaboração da Tese									X	X	X	

Defesa da tese																				X
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

9. Referencias Bibliográficas

1-Bocchi EA, Marcondes Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1 supl.1):1-33)

2-Mcalister FA, Teo KK, Taher et into al, Insights the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. Am Heart J 1999;138:87-94)

3-Gauí EN, Klein CH, 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)

4-Albanesi Filho FM. What is the current scenario for hear failure in Brazil? Arq Bras Cardiol. 2005; 85(3):155-6.)

5-(Gauí EN¹, Klein CH ², Oliveira GMMD³ 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

6-Ponikowski P, et al. 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. Eur J Heart Fail, 2016. 2016;18(8):891–975.)

7- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 supl.1):1-71

8- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146

9- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202

10- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. 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

11- Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531–539.)

12- Martinez RB, Isla JA, Albero JM. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(3):219-26.

13- Gauri EM, Oliveira GMMD, 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

14- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1628–37)

15-*Nogueira PR , Rassi S, CorrêaKS: 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)*

16- Batlouni M Freitas EV de, Savioli Neto F. Insuficiência cardíaca no idoso. In: Freitas EV de, Py L, Cançado FAX, Doll J, Gorzoni ML. Tratado de geriatria e gerontologia, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p. 480-99.

17- Mann DL, Mechanisms and models in heart failure. *Circulation* 1999;100:999-1008)

18- Opie LH. 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)*

19- Braunwald – tratado de doenças cardiovasculares / Douglas L. Mann et al. [tradução Gea – Consultoria Editorial]. – 10. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.)

20- Mann DL, Bristow MR: Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 111:2837, 2005.)

21- Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 1999; 72 (supl 1): 4-30)

22- Neto JMR. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do Mundo. *Rev SOCESP.* 2004; 14 (1): 1-7.)

23- Barretto ACP, Nobre MCR, 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.)

24- Givertz MM, Colucci WS, 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

25- Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? Eur Heart J 2015;36:3250–7.

26- Van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. Nat Rev Cardiol 2011;8:485

27- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;52:818

28- Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, 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

29- Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, et al. 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

30- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J 2013;165:575–82.e3.

31- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;48:2485–9.

32-van der Meer P, Lok DJ, Januzzi JL, et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008;29:1510–5).

33-Westenbrink BD, Visser FW, 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. além de alterações na medula óssea que podem contribuir para o quadro.

34- Westenbrink BD, Voors AA, De Boer RA, et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2010;12:676–84.)

35-Lip GYH, Skjøth 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.)

36-Damman K, Valente MAE, 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.(

37-Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35:416–418.

38-Gherghiade M, Pang OS: Acute heart failure syndrome, *J am Coll Cardiol* 53:557,2009

39-Bock JS, Gottlieb SS: Cardiorenal Syndrome: new perspectives, *Circulation* 121:2592,2010.)

40-Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107–2117.)

41- Bakris GL, Fonseca 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.

42- Aguilar D, Bozkurt 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

43-Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin SL, Bragadeesh T, Clark AL, Cleland JGF. Elevated glycosylated 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.)

44- Sartipy Ulf Dahlström, MD, PHD,c Michael Fu et al Atrial Fibrillation in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF J A C C : H E A R T F A I L U R E 2017)

45-Heckman GA, Patterson CJ, Demers C, St Onge J, Turpie ID, McKelvie RS. Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities.Clin Interv Aging. 2007;2:209-18)

46-MIGUEL RIZZI A, BONAFONTE OHT,SÁNCHEZGL, Et AL: *Delirium* en pacientes atendidos por insuficiencia cardíaca descompensada en urgências: características clínicas y evolución; Emergencias 2012; 24: 283-288)

47-. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. Boston: Little, Brown and Co;1964)

48-. Hunt SA, Abraham WT, 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 web Site. Available from <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf>. *Circulation*. 2005;112:e154-e235.

49-Hobbs RE. Management of decompensated heart failure *AM J* 2004; 11:473-79)

50-Lam C. S.P., Gamble GD, Ling LH, Et al Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study *European Heart Journal* (2018) 0, 1–11 doi:10.1093/eurheartj/ehy005

51- 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 Failure* (2018) Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.12283)

52-.Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, Ramírez G. How well can the chest radiography diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med*

53-.Rohde LE, Palombini DV, Polanczyk CA, Goldraich LA, Clausell N. A hemodynamically oriented echocardiography-based strategy in the treatment of congestive heart failure. *J Card Fail* 2007;13:618-25).

54-Daniel LB, Maciel AS: Natriuretic peptides, *J Am Cardiol* 50:2357,2007)

55- Khanam SS, Son JW, Lee JW, 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)

56- Yasuhiro Hamatani, Toshiyuki Nagai, 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>.

57-Steele IC, Nugent AM, Maguire S, Hoper M, Campbell G, Halliday MI, Nicholls DP. Cytokine profile in chronic cardiac failure. *Eur J Clin Invest* 1996;26:1018–1022. Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail* 1999;1:309–312.)

58-Anand IS, Latini 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.

59-Windram JD, Loh PH, 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

60-Tanner H, Mohacsi 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.

61-Minami Y, Kajimoto 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 Medical University, 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).

62-.Chow SL, Maisel AS, 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.

63-.Kevin S. Shah, MDa,* , Alan S. Maisel, ET al : Troponin in Heart Failure
University of California, Los Angeles, 650 Charles E. Young Drive South, A2-237
CHS, MC: 167917, Los
Angeles, CA 90095, USA; b Division of Cardiology, UC San Diego, 3350 La Jolla
Village Drive, San Diego, CA92161, USA; c Division of Cardiology, Department of
Medicine, Ronald Reagan UCLA Medical Center, 10833 LeConte Avenue, Room
A2-237 CHS, Los Angeles, CA 90095-1679, USA *Heart Failure Clin* 14 (2018) 57–64

.64- Nick van Boven, MD, 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.

65- Desai AS, McMurray. JJV,Packer M. 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).

66- McMurray JJ, Adamopoulos 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.

67- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355:251, 2006.

68- Campbell R, Jhund PS, 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? J Am Coll Cardiol 60:2349,2012

69- Hughes CV, Wong 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.) fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso(

70-Cohn JN, Johnson GR, 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), frequência cardíaca em repouso(

71- Aaronson KD, Schwartz JS, Wong KL, et al. Development and prospective validation of clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation 1997;95:2660-7), pressão arterial sistólica(

72-Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. Br Heart J; 1987;58:575-82), sódio sérico

73- Lee WH, Parker 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), creatinina sérica

74-Dries DL, Exner DV, 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)

75-Hillege HL, Girbes AR, 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

76-Lee WH, Parker 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)

77- Dries DL, Exner DV, 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)

78-Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al Renal function, neuro-hormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-10)

79-Likoff Mj, Chandler SL, 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

80-. *Tratado de Cardiologia SOCESP, 2ª edição, Barueri, SP: Manole; 2009*

81- Greenberg BH, Abraham WT, 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

82-. MacDonald SM et al; 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

83-Ferreira SM, Guimarães GV, 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].

84-Stamos TD, Silver MA.; Management of anemia in heart failure. Curr OpinCardiol. 2010;25(2):148–54./Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options.J Am Coll Cardiol. 2008;52(7):501–11.

85-Damman K,Navis G,Voors AA, et al: Worsening renal function and prognosis in heart failure: Systematic review and meta-analysis.J Card Fail 13:599, 2007.

86-:McKee PA, Castelli WP, McNamara P, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971;285:1441–6.

87- Carlson KJ, Lee DC-S, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA: Na analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. J Chron Dis 38: 733, 1985

