

Artigo
Original

Prevalência de Comorbidades em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal

4

Prevalence of Comorbidities in Heart Failure Patients with Normal Ejection Fraction

Antonio José Lagoeiro Jorge,¹ Evandro Tinoco Mesquita,¹ Mario Luiz Ribeiro,¹ Luiz Claudio Maluhy Fernandes,¹ Fernanda Volponi Licio²

Resumo

Fundamentos: Atualmente mais da metade dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) tem fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal; são geralmente idosos, predominantemente mulheres, e com alta incidência de comorbidades. Esses pacientes são caracterizados como portadores de IC com FEVE normal (ICFEN). As comorbidades podem contribuir de forma isolada ou sinérgica nas alterações das funções diastólica, vascular e renal com papel importante no desenvolvimento dos sinais e sintomas de IC.

Objetivo: Identificar a prevalência das principais comorbidades presentes em pacientes com ICFEN.

Métodos: Estudo transversal prospectivo, envolvendo 118 pacientes (idade média 68,8±12,0 anos) em que foram avaliadas as principais comorbidades: obesidade, síndrome metabólica, diabetes, hipertensão arterial, doença renal, anemia, doença coronariana, hipotireoidismo e fibrilação atrial. Pacientes foram estratificados em dois grupos: com ICFEN e sem ICFEN, de acordo com os critérios das Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para diagnóstico e exclusão de ICFEN.

Resultados: ICFEN foi constatada em 38 (32,2%) pacientes e todos os pacientes tinham pelo menos uma comorbidade associada. Hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente em ambos os grupos. Fibrilação atrial, disfunção renal e anemia foram as comorbidades que se relacionaram com a presença de ICFEN (26,3% vs. 2,5%; 52,6% vs. 15% p<0,0001; e 29,7% vs. 6,3%, p=0,001), respectivamente.

Conclusão: Pacientes com ICFEN são mais idosos, predominantemente do sexo feminino e hipertensos, sendo que fibrilação atrial, disfunção renal e anemia são as comorbidades que melhor se correlacionam com ICFEN na presente amostra.

Palavras-chave: Comorbidade, Insuficiência cardíaca, Fração de ejeção normal

Abstract

Background: Today more than half of patients with heart failure (HF) have normal ejection fractions of the left ventricle; they are generally older, predominantly women and with a high incidence of comorbidities. These patients are categorized as having HF with normal LVEF (HFNEF). Comorbidities may contribute alone or synergically to alterations in diastolic, vascular and renal functions, playing an important role in the development of signs and symptoms of HF.

Objective: To identify the prevalence of the main comorbidities in patients with HFNEF.

Methods: Prospective cross study of 118 patients (mean age 68.8 ± 12.0 years) evaluating the main comorbidities: obesity, metabolic syndrome, diabetes, hypertension, kidney disease, anemia, heart disease, hypothyroidism and atrial fibrillation. The patients were divided into two groups, one with and the other without HFNEF, based on the criteria in the Guidelines issued by the European Society of Cardiology for the diagnosis and exclusion of HFNEF.

Results: HFNEF was detected in 38 (32.2%) patients and all patients had at least one associated comorbidity. Hypertension was the most prevalent comorbidity in both groups. Atrial fibrillation, renal dysfunction and anemia were comorbidities correlated to the presence of HFNEF (26.3% vs. 2.5%, 52.6% vs. 15% p<0.0001 and 29.7% vs. 6.3% p=0.001), respectively.

Conclusion: HFNEF patients are older, predominantly female and hypertensive, with atrial fibrillation, renal dysfunction and anemia being the comorbidities that are most closely correlated to HFNEF in this sample.

Keywords: Comorbidity, Heart failure, Normal ejection fraction

¹ Hospital Universitário Antonio Pedro - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

² Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN) é responsável atualmente por mais da metade dos casos de insuficiência cardíaca (IC) em todo o mundo, inclusive no Brasil,¹ conforme demonstrado em recentes estudos epidemiológicos.¹⁻⁴

ICFEN é o resultado da soma de vários insultos cardiovasculares, produzindo alterações no desempenho diastólico e sintomas e sinais da síndrome de IC.⁵ O envelhecimento da população tem aumentado a prevalência das comorbidades que poderá levar ao aumento desproporcional da incidência de ICFEN.⁶

A alta prevalência nessa população de comorbidades pode ter impacto sobre as propriedades sistólicas e diastólicas do miocárdio, e também sobre o sistema vascular e renal. Essas comorbidades tornam o diagnóstico de ICFEN mais complexo e também influenciam o curso de evolução da doença.⁷

A disfunção diastólica em pacientes com ICFEN geralmente ocorre devido à hipertrofia do miócito, acúmulo de colágeno e alterações do transporte de cálcio intracelular que podem ser consequência do envelhecimento cardíaco e serem aceleradas pela presença de comorbidades tais como: hipertensão arterial, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, fibrilação atrial, doença renal crônica, anemia, doença isquêmica e hipotireoidismo.

As múltiplas comorbidades que contribuem para pior prognóstico na ICFEN podem ser uma possível explicação para os resultados neutros em recentes ensaios clínicos em grande escala como o I-Preserve,⁸ PEP-CHF,⁹ e CHARM-Preserved,¹⁰ para essa população e que não demonstraram eficácia de qualquer terapia utilizada. O diagnóstico da ICFEN tem apresentado variabilidade em diferentes estudos por uma falta de padronização nos critérios de diagnóstico. A Sociedade Europeia de Cardiologia publicou uma diretriz para diagnosticar e excluir ICFEN¹¹ a qual foi incorporada à III Diretriz de IC da Sociedade Brasileira de Cardiologia,¹² publicada recentemente. Este grupo vem trabalhando com a validação dessa Diretriz na prática clínica através do projeto APLIC, cujo delineamento foi publicado na revista da SOCERJ.¹³

A prevalência das comorbidades que estão associadas à ICFEN e o papel desempenhado por cada uma delas no prognóstico é uma etapa crítica para o desenvolvimento de futuras intervenções terapêuticas direcionadas ao seu efetivo controle.

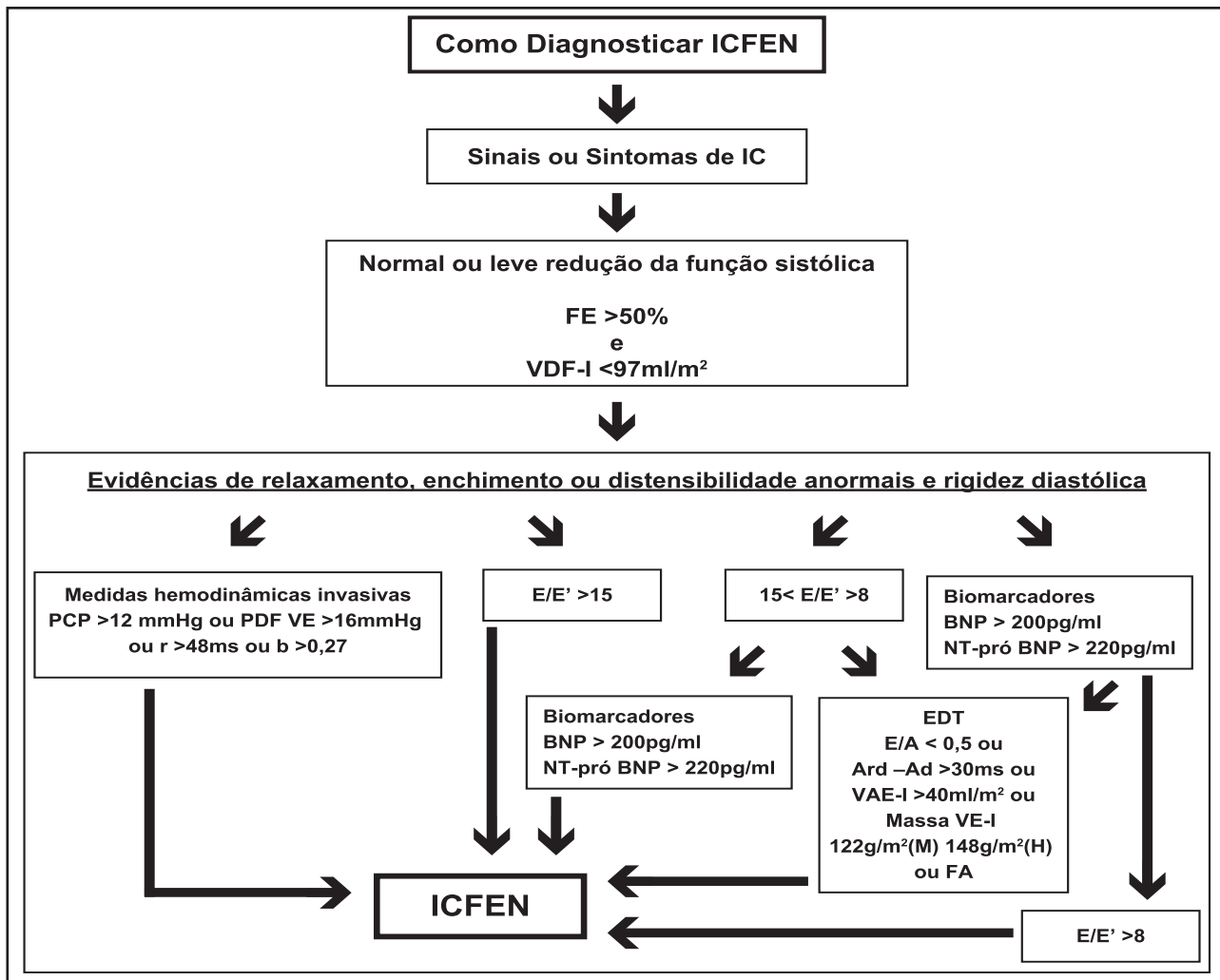
Este estudo tem o objetivo de identificar a prevalência das principais comorbidades presentes em pacientes com ICFEN de acordo com os critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia (Figura 1).

Metodologia

Estudo prospectivo, transversal, em que foram avaliados 118 pacientes ambulatoriais consecutivos (média de idade 68,8±12,0 anos) com suspeita clínica de IC com FEVE \geq 50% (Simpson). Foram excluídos pacientes com doença valvar grave, portadores de marca-passo cardíaco, pacientes submetidos à cirurgia cardíaca nos últimos seis meses e portadores de doença pulmonar grave. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica estruturada, buscando identificar as comorbidades ao ecoDopplercardiograma tecidual e dosagem de BNP.¹³ Pacientes foram estratificados pelos critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia para diagnosticar ou excluir ICFEN,¹¹ em dois grupos: sem ICFEN (n=80; média de idade 66,0±10,8 anos) e com ICFEN confirmada (n=38; média de idade 75,0±12,1 anos).

Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense sob o nº 00410.258.000-08.

O ecoDopplercardiograma foi realizado no VIVID 7 GE e analisado pelo *software Echopac* por um experiente ecocardiografista, sem prévio conhecimento dos resultados dos demais exames. Um segundo ecocardiografista revisou todos os exames e emitiu um laudo independente do primeiro examinador. As imagens foram obtidas através de uma janela paraesternal e de uma janela apical para duas e quatro câmaras. As dimensões do ventrículo esquerdo foram medidas no modo M na janela paraesternal. Calculou-se a fração de ejeção pelo método de Simpson modificado. Todas as válvulas e seus padrões de fluxo foram inspecionados para a avaliação de doenças valvares. Os parâmetros da função diastólica foram estimados pela média de cinco consecutivos batimentos cardíacos. Mediu-se o fluxo transmitral inicial (E), o tardio (A), a relação entre eles (E/A) e o tempo de desaceleração do fluxo transmitral inicial (TD). A função sistólica foi medida de modo global pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo e pela medida do estiramento do eixo longitudinal durante a sístole (S') pelo ecoDoppler tecidual (EDT). A velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole (E') foi medida pelo EDT nos segmentos septal, lateral, anterior e posterior do anel mitral, e obtida a média dessas medidas. Foi

**Figura 1**

Como diagnosticar ICFEN: fluxograma

PCP=média de pressão capilar pulmonar; r=constante de tempo do relaxamento do VE; b=constante de rigidez da câmara do VE; PDF=pressão diastólica final; VE=ventrículo esquerdo; EDT=ecocardiograma com Doppler tecidual; E=velocidade do fluxo transmitral no início da diástole; E'=velocidade miocárdica no início da diástole; BNP=peptídeo natriurético do tipo B; E/A=índice de velocidade fluxo mitral inicial e tardio; DT=tempo de desaceleração; VAE-I=volume de átrio esquerdo indexado; Ard=duração do fluxo reverso da sístole atrial para veia pulmonar; Ad=duração do fluxo atrial pela válvula mitral

feita a medida do volume do átrio esquerdo e sua indexação pela superfície corporal (VAE-I). Todos os exames foram gravados e arquivados em mídia digital para futuras análises ou revisões.

Todos os pacientes realizaram dosagem do BNP pelo *Triage BNP Test*, que é um teste rápido por fluoroimunoanálise para medida quantitativa do peptídeo natriurético tipo-B, utilizando sangue total ou plasma anticoagulado com EDTA com leitura pelo *Triage Meter*. Os valores do BNP são expressos em pg/ml.

Radiografia de tórax em PA e perfil foi realizada em todos os pacientes.

Foram classificados como portadores de hipertensão arterial os pacientes que apresentavam PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 mmHg ou estavam em uso de medicação anti-hipertensiva.¹⁴

Foram classificados com portadores de diabetes mellitus os pacientes que estavam em uso de medicamentos para diabetes, ou que apresentavam glicemia de jejum >126 mg/dL.¹⁵

Pacientes foram pesados e medidos para cálculo do índice de massa corporal (IMC), sendo considerados obesos os pacientes que apresentavam $IMC \geq 30$ kg/m² de acordo com o estabelecido pela Organização Mundial de Saúde.¹⁶

Os parâmetros clínicos e metabólicos utilizados para definir síndrome metabólica foram aqueles utilizados na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia.¹⁷ Para o diagnóstico foi necessária a presença de obesidade abdominal, caracterizada pela medida da cintura abdominal realizada com o paciente de pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca anterossuperior (valor normal para mulheres 80cm e para homens 94cm) como condição essencial, e dois ou mais dos seguintes critérios: presença de dislipidemia (elevação de triglicérides >150mg/dl e diminuição do HDL-colesterol, <40mg/dl para homens e <50mg/dl para mulheres), pressão arterial sistólica >130mmHg ou diastólica >85mmHg e hiperglicemia de jejum \geq 100mg/dl ou tratamento para diabetes mellitus.¹⁷

O hipotireoidismo foi caracterizado nos pacientes que apresentavam dosagem de TSH >5mUI/ml ou naqueles que estavam em uso de hormônio tireoidiano. O valor normal do TSH para adultos foi de 0,3mUI/mL a 5,0mUI/mL.

A definição de anemia utilizada foi aquela estabelecida pela OMS e baseada na dosagem da hemoglobina, estabelecendo um valor limite de hemoglobina de 13g/dL para adultos do sexo masculino e de 12g/dL para os de sexo feminino.¹⁸

Doença renal crônica foi definida utilizando-se os critérios das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Todos os pacientes tiveram a dosagem de creatinina sérica realizada (expressa em mg/dL) sendo utilizado a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) pela fórmula de Cockcroft-Gault para homens: $TFG = [(140 - idade) \times peso] / (creatinina \times 72)$, e para mulheres multiplicar o resultado por 0,85.¹⁴ Os pacientes com TFG <60ml/minuto (estágio 2) foram considerados como portadores de doença renal crônica.¹⁴

Fibrilação atrial foi diagnosticada pela presença da arritmia ao ECG de repouso com 12 derivações que foi realizado em todos os pacientes em repouso e analisados por dois cardiologistas.¹⁹

A presença de doença isquêmica do coração foi definida pela presença de história prévia de angina ou infarto do miocárdio, sendo esse critério já validado no Brasil²⁰ e em outros países.²¹

Utilizou-se o programa SPSS (versão 15.0 SPSS Inc. Chicago) para as análises estatísticas. Todos os dados estão apresentados em tabelas descritivas resumidas. As variáveis contínuas com distribuição normal estão expressas como média \pm desvio-padrão. As variáveis categóricas estão expressas em números absolutos ou

porcentagens. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste qui-quadrado. Comparações entre grupos foram realizadas usando o teste t de Student para amostras independentes.

Resultados

Empregando-se o algoritmo da Sociedade Europeia de Cardiologia foi possível confirmar ICFEN em 38 (32,2%) pacientes e excluir ICFEN em 80 (67,8%) pacientes.

As principais características dos pacientes com e sem ICFEN são apresentadas na Tabela 1. Nos pacientes com ICFEN observa-se uma faixa etária significativamente mais elevada (75 \pm 12,1 anos vs. 66 \pm 10,8 anos – p<0,0001). Não houve diferença significativa em relação ao sexo.

A média do IMC estava elevada tanto no grupo com e sem ICFEN (29,0 \pm 7,4kg/m² vs. 29,3 \pm 5,6kg/m² p=0,804).

A função renal era pior no grupo com ICFEN, com 52,6% dos pacientes apresentando TFG<60ml/min/1,73m² (estágio 2 de doença renal crônica).

Síndrome metabólica foi uma condição clínica bastante prevalente na presente amostra, tanto em pacientes com ou sem ICFEN (57,9% vs. 55,7% p=0,822). Os valores da proteína C-reativa ultrasensível (PCR US) estavam elevados tanto no grupo com ou sem ICFEN, sem diferença significativa (0,48mg/dl mediana 0,29mg/dl vs. 0,50mg/dl mediana 0,27mg/dl p=0,889). No entanto, pacientes com síndrome metabólica apresentavam PCR US mais elevada do que pacientes sem a síndrome (0,62mg/dl mediana 0,35mg/dl vs. 0,31mg/dl mediana 0,17mg/dl p=0,02).

Parâmetros ecoDopplercardiográficos como o VAE-I e a relação E/A para avaliação da função diastólica mostraram diferença significativa entre os pacientes com ICFEN e sem ICFEN (42,5 \pm 15,3ml/m² vs. 28,4 \pm 8,3ml/m² p<0,0001 e 1,04 \pm 0,70ml/m² vs. 0,81 \pm 0,29ml/m² p=0,021), respectivamente. A função diastólica do VE avaliada pelo EDT mostrou diferença significativa para os parâmetros que avaliam o relaxamento do VE (E'- 7,7 \pm 2,6cm/s vs. 9,4 \pm 2,5cm/s p=0,001) e a pressão de enchimento do VE (E/E'- 14,3 \pm 6,5cm/s vs. 7,5 \pm 2,0cm/s – p<0,0001) (Tabela 2).

BNP estava mais elevado em pacientes com ICFEN do que naqueles em que a ICFEN não foi confirmada (140,5pg/ml mediana 109pg/ml vs. 23,1pg/ml mediana 15,3pg/ml - p<0,0001).

Tabela 1
Características clínicas e laboratoriais da população estudada

	Total (n=118)	Com ICFEN (n=38)	Sem ICFEN (n=80)	Valor de p
Idade (anos)	68,8±12,0	75,0±12,1	66,0±10,8	<0,0001
Sexo feminino (%)	72,9	78,9	70,0	0,307
Frequência cardíaca (bpm)	77,2±16,5	84,9 ±21,3	73,5±12,1	<0,0001
IMC (kg/m ²)	29,2±6,2	29,0±7,4	29,3±5,6	0,804
Cintura abdominal (cm)	102,4±14,9	101,7±16,7	102,7±14,1	0,732
PAS (mmHg)	150,4±25,8	158,9±30,1	146,4±22,5	0,013
PAD (mmHg)	89,0±13,6	90,6±16,7	88,3±11,9	0,397
Glicose (mg/dl)	106,7±31,0	112,9±36,9	103,8±27,5	0,133
Colesterol (mg/dl)	208,1±49,6	204,2±51,0	209,9±49,1	0,568
Triglicérides (mg/dl)	169,3±187,4	193,0±304,1	158,0±91,1	0,345
HDL-colesterol (mg/dl)	49,1±15,0	49,3±14,2	49,0±15,4	0,932
PCR US (mg/dl)	0,49±0,75	0,48±0,52	0,50±0,85	0,889
Creatinina (mg/dl)	0,92±0,24	0,98±0,23	0,89±0,24	0,039
TFG (ml/minuto)	87,6±41,6	71,4±36,2	95,3±41,9	0,003
Hemoglobina (g/dl)	13,5±1,3	12,9±1,3	13,8±1,2	<0,0001
TSH (mcUI/ml)	2,9±4,4	2,4±2,3	3,1±5,1	0,462
Ácido úrico (mg/dl)	5,1±1,4	5,2±1,1	5,1±1,5	0,598

IMC=índice de massa corporal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PCR US=proteína C-reativa ultrassensível; BNP=peptídeo natriurético tipo B; TFG=taxa de filtração glomerular; TSH=hormônio estimulante da tireoide; Variáveis categóricas: Pearson, qui-quadrado; Variáveis numéricas: teste t de Student

Diferenças significativas entre grupos para valor de p<0,05

Tabela 2
Características da função sistólica e diastólica ao ecoDopplercardiograma e ao ecoDoppler tecidual

	Total (n=118)	Com ICFEN (n=38)	Sem ICFEN (n=80)	Valor de p
FEVE (%)	72,3±8,4	71,0±9,5	72,9±7,9	0,044
Massa VE-I (g/m ²)	93,9±24,6	100,5±25,9	90,7±23,5	0,044
E (cm/s)	78±30	101±38	67±19	< 0,0001
A (cm/s)	93±32	110±52	87±19	0,001
Relação E/A	0,87±0,44	1,04±0,70	0,81±0,29	0,021
TD (ms)	257±86	269±126	253±68	0,455
VAE-I (ml/m ²)	32,9±12,8	42,5±15,3	28,4±8,3	< 0,0001
S' (cm/s)	8,9±2,4	7,8±2,3	9,4±2,5	0,002
E' (cm/s)	8,8±2,6	7,7±2,6	9,4±2,5	0,001
Relação E/E'	9,7±5,1	14,3±6,5	7,5±2,0	< 0,0001

FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VAE-I=volume do átrio esquerdo indexado; TD=tempo de desaceleração; massa VE-I=massa do ventrículo esquerdo indexado; E=fluxo transmitral inicial; A=fluxo transmitral tardio; E/A=relação entre o fluxo transmitral inicial e o tardio; S'=estiramento do eixo longitudinal durante a sístole; E'=velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole; E/E'=pressão do enchimento do VE; Variáveis numéricas: teste t de Student

Diferenças significativas entre grupos para valor de p<0,05.

Valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica nos pacientes com ICFEN foi 159mmHg x 91mmHg, acima dos valores estabelecidos pelas Diretrizes Brasileiras para hipertensão arterial.

As comorbidades mais prevalentes na presente amostra de pacientes com suspeita de IC foram, respectivamente: hipertensão arterial (89,8%), síndrome metabólica (56,9%), obesidade (37,3%),

diabetes mellitus (31,4%), doença renal crônica (27,1%), doença coronariana (23,9%), hipotireoidismo (13,8%), anemia (13,7%) e fibrilação atrial (10,2%) (Tabela 3).

Fibrilação atrial, doença renal crônica e anemia foram as comorbidades que apresentaram diferença significativa entre pacientes com e sem ICFEN (26,3% vs. 2,5%; 52,6% vs. 15% p<0,0001 e 29,7% vs. 6,3% p=0,001), respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3
Prevalência de comorbidades na população estudada

	Total (n=118)	Com ICFEN (n=38)	Sem ICFEN (n=80)	Valor de p
Hipertensão arterial (%)	89,8	97,4	86,3	0,062
Diabetes mellitus (%)	31,4	42,1	26,3	0,083
Doença coronariana (%)	23,9	32,4	20,0	0,143
Hipotireoidismo (%)	13,8	10,5	15,4	0,476
Síndrome metabólica (%)	56,4	57,9	55,7	0,822
Fibrilação atrial (%)	10,2	26,3	2,5	<0,0001
Doença renal crônica (%)	27,1	52,6	15,0	<0,0001
Anemia (%)	13,7	29,7	6,3	0,001
Obesidade (%)	37,3	34,2	38,8	0,634

Pearson; qui-quadrado

Diferenças significativas entre grupos para valor de $p < 0,05$

Discussão

Os dados mostram que pacientes ambulatoriais com ICFEN são mais idosos, predominantemente do sexo feminino, e apresentam maior prevalência de comorbidades em relação ao grupo em que a ICFEN foi excluída. Hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente em ambos os grupos, sendo a doença renal crônica, anemia e fibrilação atrial as comorbidades mais associadas ao grupo com ICFEN.

A fisiopatologia da ICFEN é relacionada com anormalidades da função diastólica que incluem atraso no relaxamento do VE, aumento da rigidez ventricular e disfunção do átrio esquerdo.⁵ Apresenta forte relação com o envelhecimento e é acelerada com a presença de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, fibrilação atrial e obesidade que podem se comportar como fatores de risco para IC que, por sua vez, pode predispor a condições como anemia, depressão, doença renal crônica, diabetes e apneia do sono.

Moutinho et al.,¹ Owan et al.,² Tribouilloy et al.³ e Ceia et al.,⁴ em estudos epidemiológicos sobre IC, observaram que pacientes com ICFEN eram principalmente do sexo feminino, mais idosos, com prevalência de hipertensão arterial, fibrilação atrial, anemia e obesidade, dados esses que estão de acordo com os resultados encontrados neste estudo.

A alta prevalência de hipertensão arterial encontrada no presente estudo concorda com trabalhos anteriores.¹⁻³ O controle da hipertensão arterial tem reduzido a incidência de IC em idosos. O estudo ALLHAT²² que avaliou o emprego do tratamento medicamentoso com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA e alfa1 bloqueadores, sendo suspenso precocemente, demonstrou que o controle da pressão arterial em particular com emprego da

clortalidona foi a medida mais efetiva para reduzir novos casos de ICFEN. Esses achados também podem ser extrapolados para pacientes muito idosos, tendo em vista os resultados do estudo HYVET²³ que reduziu em 60% novos casos de ICFEN com emprego de indapamida.

A III Diretriz Brasileira de IC¹² recomenda o controle da hipertensão arterial nos pacientes com ICFEN (classe I nível de evidência C).

A obesidade apresentou elevada prevalência na presente amostra, demonstrando a sua relevância em pacientes idosos no Brasil, e grande porcentagem desses pacientes tinha aumento da cintura abdominal e diagnóstico de síndrome metabólica.

As alterações funcionais e estruturais cardíacas causadas pela obesidade têm sido documentadas em obesos mesmo na ausência de doença cardíaca clínica. Elevação do IMC está associado ao aumento do volume sanguíneo circulante e também ao aumento do débito cardíaco.²⁴ Técnicas de ecocardiograma utilizando *strain* demonstraram que pacientes com IMC elevado, mesmo na ausência de doença cardiovascular, podem apresentar disfunção sistólica e diastólica subclínica.²⁵

O estudo MESA,²⁶ que avaliou 6.814 pacientes para determinar a associação entre obesidade e síndrome metabólica com IC, mostrou que a obesidade foi significativamente associada com IC e que 65% dos pacientes que desenvolveram IC no estudo foram classificados como ICFEN.²⁶ O estudo MESA também demonstrou que a síndrome metabólica aumenta o risco de IC.²⁶

Diabetes é uma importante condição na ICFEN, estando presente em mais de 25% dos pacientes com IC acompanhados no ambulatório.²⁷ Diabetes pode, conforme demonstrado em diversos estudos, ser um

importante fator de risco para o desenvolvimento de IC. O estudo de Framingham mostrou que homens com diabetes têm duas vezes mais chance de desenvolver IC, enquanto que mulheres com diabetes apresentam um risco quatro vezes mais elevado.²⁸

Não somente o diabetes aumenta o risco de IC como a própria IC aumenta o risco de desenvolver resistência à insulina e diabetes.^{29,30} Diabetes leva ao desenvolvimento de cardiomiopatia devido aos efeitos diretos da hiperglicemia e da resistência à insulina no coração. Produtos finais da glicação avançada (AGE) no miocárdio levam à fibrose e alteração da homeostasia do cálcio, causando disfunção diastólica e evoluindo nas formas mais avançadas para disfunção sistólica.³⁰

Diabetes não somente prediz desenvolvimento de IC, mas também determina piores resultados em pacientes com IC estável. O estudo SOLVD³¹ mostrou que diabetes é um fator de risco para a progressão de disfunção assintomática do VE para a disfunção sintomática.

Elevação do colesterol foi associado com o risco para desenvolvimento de IC no estudo Framingham.³² A utilização da terapia redutora dos lipídios tem mostrado redução de IC em pacientes com doença coronariana.³³

Os estudos CORONA³⁴ e GISSI-HF³⁵ que empregaram a rosuvastatina em pacientes com ICFER não demonstraram redução da mortalidade com o uso de estatina. Embora pacientes com clínica de IC tenham sido excluídos da maioria dos estudos com estatina, Fukuta et al.³⁶ observaram que a terapia com estatina pode estar associada com melhora da sobrevida em pacientes com ICFEN.

A piora da função renal foi uma situação comum em pacientes com ICFEN em relação ao grupo em que a ICFEN não foi confirmada sendo essa situação associada com aumento do risco cardiovascular.³⁷

A prevalência de anemia em IC tem variado, dependendo de como anemia é definida¹⁸ e da gravidade da IC na população estudada. Na presente amostra, a prevalência de anemia foi 29,7%, sendo que nos pacientes em que a ICFEN não foi confirmada foi apenas de 6,3%. Existem várias anormalidades fisiopatológicas na IC que contribuem para o aparecimento de anemia. Estudos têm observado que a prevalência de anemia na ICFEN é mais frequente que na ICFER. Doença renal crônica e hemodiluição estão presentes em alguns, mas não em todos os pacientes com IC.^{38,39} Estudos envolvendo tratamento com reposição de

ferro ou eritropoetina encontram-se em andamento para que se possa, futuramente, nortear a melhor abordagem desses pacientes.

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais prevalente nos pacientes com ICFEN, o que está de acordo com estudos encontrados na literatura.^{2,3} O aumento das pressões de enchimento do VE que levam ao aumento da pressão média do átrio esquerdo promove remodelamento anatômico do átrio, levando a maior risco para o surgimento da FA. Ao lado disso, o envelhecimento promove anormalidades funcionais e anatômicas do átrio, o que também predispõe ao maior risco de FA. FA pode aumentar o risco de eventos cardioembólicos nos portadores de ICFEN. A melhor estratégia a ser adotada nesses pacientes entre o controle da FC ou a reversão para ritmo sinusal não tem sido avaliada em estudos clínicos.⁴⁰

A presença da fibrilação atrial, anemia e doença renal crônica nos pacientes com ICFEN no presente estudo pode estar associada à maior faixa etária do grupo com ICFEN.

Conclusão

Pacientes com ICFEN são mais idosos, predominantemente do sexo feminino e hipertensão arterial, sendo que fibrilação atrial, doença renal crônica e anemia são as comorbidades que melhor se relacionam com ICFEN nesta amostra. Os dados sugerem que um ponto importante no cuidado da ICFEN possa ser a identificação e possivelmente o adequado controle das comorbidades presentes nesses pacientes.

Potencial conflito de interesses

Declaramos não haver conflito de interesses pertinentes

Fontes de Financiamento

Este estudo conta com o apoio do programa de Bolsa de Estudos da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Vinculação Acadêmica

Este estudo é parte da tese de mestrado de Antonio José Lagoeiro Jorge da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Referências

1. Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com disfunção sistólica na comunidade. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(2):145-50.

2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction *N Engl J Med*. 2006;355:251-59.
3. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29(3):339-47.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al., Grupo de Investigação EPICA. Epidemiology of heart failure in mainland Portugal: new data from the EPICA study. *Rev Port Cardiol*. 2004;suppl 3:III-15-22.
5. Mesquita ET, Lagoeiro Jorge AJ. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal – novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:180-87.
6. Thohan V, Patel S. The challenges associated with current clinical trials for diastolic heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:230-38.
7. Maurer MS. Heart failure with a normal ejection fraction (HFNEF): embracing complexity. *J Card Fail*. 2009;15:561-64.
8. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-467.
9. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-345.
10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
11. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-550.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl 1):1-71.
13. Lagoeiro Jorge AJ, Rosa MLG, Faria CAC, et al. APLICabilidade da diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para diagnóstico e exclusão de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal em pacientes ambulatoriais (Estudo APLICA): delineamento do estudo e metodologia. *Rev SOCERJ*. 2008;21:232-38.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras para hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:e25-e75.
15. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:S5-S20.
16. World Health Organization (WHO). Preventing and managing the global epidemic of obesity. Geneva: WHO, 1997.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Aterosclerose. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(supl I):1-19.
18. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, et al. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J*. 2006;151:457-62.
19. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de interpretação do ECG de repouso. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(supl II).
20. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA; 2004. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/gestor/destaques/inquerito_inca.pdf>
21. Lampe F, Walker M, Lennon LT, et al. Validity of a self-reported history of doctor diagnosed angina. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(1):73-81.
22. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, et al., Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Role of diuretics in the prevention of heart failure. *Circulation*. 2006;113;2201-210.
23. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al., HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-898.
24. Divitiis O, Fazio S, Petitto M, et al. Obesity and cardiac function. *Circulation*. 1981;64:477-82.
25. Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003;89:1152-156.
26. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1775-783.
27. Fonarow GC. The management of the diabetic patient with prior cardiovascular events. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(suppl 6):538-49.
28. Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:229-35.
29. Witteles R, Tang W, Jamali A, et al. Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy: a possible etiologic link. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:78-81.
30. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med*. 2003;114:271-75.
31. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 2003;107:1291-296.
32. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991;121:951-57.

33. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail.* 1997;3:249-54.
34. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al., CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-261.
35. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al., GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-239.
36. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation.* 2005;112:357-63.
37. Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2766-772.
38. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart.* 2002;87:377-78.
39. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107:226-29.
40. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-677.