

# Variação Temporal no Prognóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca Avançada – Antes e Após 2000

*Temporal Variation in the Prognosis and Treatment of Advanced Heart Failure – Before and After 2000*

Carlos Henrique Del Carlo<sup>1</sup>, Juliano Novaes Cardoso<sup>1,2</sup>, Marcelo Eidi Ochia<sup>1,2</sup>, Mucio Tavares de Oliveira Jr.<sup>1</sup>, José Antonio Franchini Ramires<sup>1</sup>, Antonio Carlos Pereira-Barretto<sup>1</sup>

Instituto do Coração - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP)<sup>1</sup>, São Paulo, SP; Hospital Auxiliar de Cotoxó/Instituto do Coração - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo (USP)<sup>2</sup>, São Paulo, SP – Brasil.

## Resumo

**Fundamento:** O tratamento da insuficiência cardíaca evoluiu nas últimas décadas, sugerindo que sua sobrevida tem aumentado.

**Objetivo:** Verificar se houve melhora na sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada.

**Métodos:** Comparamos retrospectivamente os dados de seguimento e tratamento de duas coortes de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica admitidos para compensação até o ano 2000 (n = 353) e após 2000 (n = 279). Foram analisados: morte hospitalar, re-hospitalizações e morte no seguimento de 1 ano. Utilizamos os testes U de Mann-Whitney e qui-quadrado para comparação entre os grupos. Os preditores de mortalidade foram identificados pela análise de regressão por meio do método dos riscos proporcionais de Cox e análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Os pacientes internados até o ano 2000 eram mais jovens, tinham menor comprometimento ventricular esquerdo e receberam menor proporção de betabloqueadores na alta. A sobrevida dos pacientes hospitalizados antes de 2000 foi menor do que a dos hospitalizados após 2000 (40,1% vs. 67,4%; p < 0,001). Os preditores independentes de mortalidade na análise de regressão foram: a etiologia chagásica (*hazard ratio*: 1,9; intervalo de confiança de 95%: 1,3-3,0), inibidores da enzima conversora da angiotensina (*hazard ratio*: 0,6; intervalo de confiança de 95%: 0,4-0,9), betabloqueador (*hazard ratio*: 0,3; intervalo de confiança de 95%: 0,2-0,5), creatinina ≥ 1,4 mg/dL (*hazard ratio*: 2,0; intervalo de confiança de 95%: 1,3-3,0), sódio sérico ≤ 135 mEq/L (*hazard ratio*: 1,8; intervalo de confiança de 95%: 1,2-2,7).

**Conclusões:** Pacientes com insuficiência cardíaca avançada apresentaram melhora significativa na sobrevida e redução nas re-hospitalizações. O bloqueio neuro-hormonal, com inibidores da enzima conversora da angiotensina e betabloqueadores, teve papel importante no aumento da sobrevida desses pacientes com insuficiência cardíaca avançada. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):495-504)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca / terapia; Prognóstico; Insuficiência Cardíaca / mortalidade; Doença de Chagas.

## Abstract

**Background:** The treatment of heart failure has evolved in recent decades suggesting that survival is increasing.

**Objective:** To verify whether there has been improvement in the survival of patients with advanced heart failure.

**Methods:** We retrospectively compared the treatment and follow-up data from two cohorts of patients with systolic heart failure admitted for compensation up to 2000 (n = 353) and after 2000 (n = 279). We analyzed in-hospital death, re-hospitalization and death in 1 year of follow-up. We used Mann-Whitney U test and chi-square test for comparison between groups. The predictors of mortality were identified by regression analysis through Cox proportional hazards model and survival analysis by the Kaplan-Meier survival analysis.

**Results:** The patients admitted until 2000 were younger, had lower left ventricular impairment and received a lower proportion of beta-blockers at discharge. The survival of patients hospitalized before 2000 was lower than those hospitalized after 2000 (40.1% vs. 67.4%; p<0.001). The independent predictors of mortality in the regression analysis were: Chagas disease (*hazard ratio*: 1.9; 95% confidence interval: 1.3-3.0), angiotensin-converting-enzyme inhibitors (*hazard ratio*: 0.6; 95% confidence interval: 0.4-0.9), beta-blockers (*hazard ratio*: 0.3; 95% confidence interval: 0.2-0.5), creatinine ≥ 1.4 mg/dL (*hazard ratio*: 2.0; 95% confidence interval: 1.3-3.0), serum sodium ≤ 135 mEq/L (*hazard ratio*: 1.8; 95% confidence interval: 1.2-2.7).

**Conclusions:** Patients with advanced heart failure showed a significant improvement in survival and reduction in re-hospitalizations. The neurohormonal blockade, with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and beta-blockers, had an important role in increasing survival of these patients with advanced heart failure. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):495-504)

**Keywords:** Heart Failure / therapy; Prognosis; Heart Failure / mortality; Chagas Disease.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Carlos Henrique Del Carlo •

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César. CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: dcarlo@cardiol.br; carlos.carlo@incor.usp.br

Artigo recebido em 22/09/2013; revisado em 24/11/2013; aceito em 17/12/2013.

DOI: 10.5935/abc.20140050

### Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que reconhecidamente evolui com altas morbidade e mortalidade<sup>1,2</sup>. Em estudos epidemiológicos, os portadores de IC tiveram redução importante da Qualidade de Vida e evolução pior que muitos tipos de câncer<sup>3</sup>.

O tratamento com bloqueadores neuro-hormonais vem modificando essa história, reduzindo a alta mortalidade, a taxa de re-hospitalizações e melhorando a Qualidade de Vida dos portadores dessa síndrome<sup>4</sup>. Tal melhora foi bem demonstrada nos ensaios clínicos e estudos controlados, mas não sabemos o quanto essa melhora também é observada no mundo real, nos pacientes das instituições, dos ambulatórios e dos consultórios e, em especial, não temos dados do Brasil<sup>4</sup>.

Trabalhando em um hospital terciário de São Paulo, temos acompanhado a evolução dos pacientes com IC nas últimas duas décadas e observamos que a população que atendemos, nesses anos, não mudou substancialmente de características, uma vez que os critérios de internação não se modificaram. Esse fato permitiu que comparássemos a evolução dos pacientes, considerando dois períodos: antes e após o ano 2000.

Neste estudo procuramos verificar se a evolução dos pacientes com IC se modificou na comparação dos dois períodos e verificar, dentre as variáveis estudadas, quais estiveram associadas ao prognóstico dessa síndrome.

### Métodos

Foram estudados prospectivamente 632 pacientes internados em um hospital terciário de São Paulo, todos com IC avançada, disfunção sistólica com fração de ejeção < 40%, em classe funcional III/IV da *New York Heart Association* (NYHA). Os pacientes desse hospital eram provenientes do pronto-socorro e foram para lá transferidos, quando não compensaram após as primeiras medidas ou por necessitarem de suporte inotrópico para compensação. Esses critérios de seleção para a internação levaram à internação de pacientes mais graves, com intensa manifestação clínica.

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente e laboratorialmente, incluindo dosagem bioquímica, hemograma, ecocardiograma e exame radiológicos. Quanto à etiologia da cardiopatia, os pacientes foram divididos em três grupos: aqueles com cardiopatia chagásica, os com cardiopatia isquêmica e os com cardiopatia não isquêmica. O diagnóstico de cardiopatia chagásica foi feito pela presença de reações sorológicas positivas, e o de cardiopatia isquêmica quando da presença de história de infarto, angina ou de confirmação mediante estudo cinecoronariográfico. Na ausência dessas características, o paciente foi considerado portador de cardiopatia não isquêmica.

Esses pacientes fizeram parte de um banco de dados de estudos prospectivos de pacientes hospitalizados, no nosso serviço, por IC avançada e descompensada, todos com os mesmos critérios de inclusão citados acima<sup>2,5-8</sup>. Os pacientes foram incluídos em diferentes anos, o que nos permitiu realizar uma análise temporal com relação a evolução do

prognóstico e tratamento desta síndrome. Para fim dessa análise, realizada retrospectivamente, os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles internados até 31 de dezembro de 2000 e aqueles internados após essa data. Os pacientes incluídos no estudo internados antes do ano 2000 fizeram parte de estudos prospectivos nos anos de 1992, 1994, 1996 e 1999<sup>5-8</sup>. Os pacientes incluídos após o ano 2000 foram estudados em 2005 e 2006<sup>2</sup>. Compararam-se as características dos dois grupos, considerando-se aspectos clínicos, laboratoriais e de evolução.

Os pacientes foram seguidos por 1 ano, sendo que o *status vital* dos pacientes, as passagens no pronto-socorro e a necessidade de reinternação foram determinados por contato telefônico ou pela revisão do prontuário médico eletrônico. O desfecho clínico analisado foi a mortalidade por todas as causas durante o período de seguimento.

Dentre esses pacientes, um subgrupo teve analisado o tratamento durante e após a alta e, nesse subgrupo, composto por 333 pacientes (52,7% do total), avaliaram-se os preditores de mortalidade<sup>2,8</sup>. Esse subgrupo foi selecionado com base na disponibilidade dos dados da terapêutica medicamentosa utilizada durante a hospitalização e pré-alta hospitalar.

As variáveis contínuas foram apresentadas por meio de média  $\pm$  desvio padrão, e as variáveis categóricas por meio de frequências e percentagens. Comparamos as características dos pacientes com relação à mortalidade ao final do seguimento. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste U de Mann-Whitney e as variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher.

Os preditores de mortalidade foram determinados por análise uni e multivariada, utilizando-se o método dos riscos proporcionais de Cox. Foi construído um modelo de regressão para o desfecho primário ajustado para as características clínicas, laboratoriais e dos medicamentos administrados. O critério de seleção das variáveis do modelo foi apresentar o valor de  $p < 0,200$  na análise univariada. O modelo final foi construído com um procedimento de *stepwise forward*. Todas as variáveis predictoras com  $p < 0,05$  foram mantidas no modelo final. Foi apresentado *hazard ratio*, com o correspondente Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e valor de  $p$ .

Com base nos dados do seguimento, construíram-se curvas de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o *software* estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Valores de  $p$  apresentados são bicaudais, tendo sido adotado um nível de significância de 5%.

### Resultados

A idade média dos pacientes foi de  $54,8 \pm 15,1$  anos e a maioria era do sexo masculino 435 (68,8%). A fração de ejeção média do Ventrículo Esquerdo (VE) foi de  $28,2 \pm 7,2\%$  e a Pressão Arterial (PA) sistólica média foi de  $104,6 \pm 22,9$  mmHg. A etiologia mais frequente da cardiopatia foi a não isquêmica, seguida pela chagásica e pela isquêmica.

A maioria dos pacientes apresentou insuficiência renal não dialítica.

Foram incluídos no estudo 353 pacientes hospitalizados nos anos de 1992 a 31 de dezembro de 2000, e 279 pacientes hospitalizados nos anos de 2005 e 2006.

Na Tabela 1, apresentamos a comparação das características basais entre os pacientes internados até o ano 2000 e após 2000.

Os pacientes internados até o ano 2000 foram 7,5 anos mais jovens que aqueles internados após o ano 2000 e tiveram fração de ejeção menos comprometida e níveis de sódio plasmático mais baixos. O percentual de pacientes com doença de Chagas foi maior nas internações até o ano 2000.

A sobrevida dos pacientes hospitalizados até o ano 2000 foi de 40,1% e daqueles hospitalizados após o ano 2000 de 67,4%, com aumento de 68% na taxa de sobrevida no primeiro ano de seguimento (Figura 1).

Para análise das possíveis variáveis relacionadas à sobrevida, avaliaram-se os dados de 333 pacientes (52,7% do total). Esses dados estão apresentados na Tabela 2. Nessa análise, observou-se que os inotrópicos foram necessários no período de compensação em 209 (62,8%) pacientes. Na alta, a maioria dos pacientes estava recebendo prescrição de um bloqueador do sistema renina-angiotensina (72,4%) e um betabloqueador (59,8%). Foram tratados com carvedilol 186 (55,9%) pacientes e 13 pacientes (3,9%) com o succinato de metoprolol. Na comparação dos dois grupos, os pacientes internados até o ano 2000 receberam prescrição de betabloqueador em menor percentual e prescrição de digoxina em maior proporção.

Nessa análise, os pacientes internados até o ano 2000 tiveram maior mortalidade hospitalar (20,0% vs. 8,7%;  $p = 0,008$ ) e foram mais re-hospitalizados do que os internados após o ano 2000 (51,4% vs. 27,9%;  $p < 0,001$ ). No seguimento de 1 ano, a mortalidade daqueles internados até o ano 2000 foi de 62,9% vs. 23,6% naqueles hospitalizados após 2000 ( $p < 0,001$ ).

O tempo de internação não diferiu nos dois grupos, sendo de  $28,3 \pm 21,1$  dias nos internados até o ano 2000

e de  $25,1 \pm 16,7$  dias ( $p = 0,251$ ) naqueles hospitalizados após o ano 2000.

Nas Tabelas 3 e 4, apresentamos a comparação das características dos pacientes, com relação à mortalidade, no seguimento de 1 ano e a análise de regressão univariada e multivariada dos preditores de morte nesse período. Foram preditores de maior mortalidade a etiologia chagásica, a presença de disfunção renal (níveis de ureia e creatinina mais elevados), nível de sódio mais baixo e utilização de nitratos. As variáveis associadas com redução da mortalidade foram a prescrição de Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e betabloqueadores. Na análise de regressão multivariada, cinco variáveis foram identificadas como preditores independentes de mortalidade, sendo três associadas à piora do prognóstico (etiologia chagásica, creatinina  $\geq 1,4$  mg/dL e sódio  $\leq 135$  mEq/L) e duas associadas à melhora do prognóstico: a prescrição de IECA e de betabloqueadores. As Figuras de 2 e 3 apresentam as curvas de sobrevida estratificadas para IECA e betabloqueadores. Na Figura 4, a curva de sobrevida foi estratificada para o uso combinado de IECA e betabloqueadores, demonstrando melhora na sobrevida dos pacientes que fizeram uso combinado das duas medicações.

## Discussão

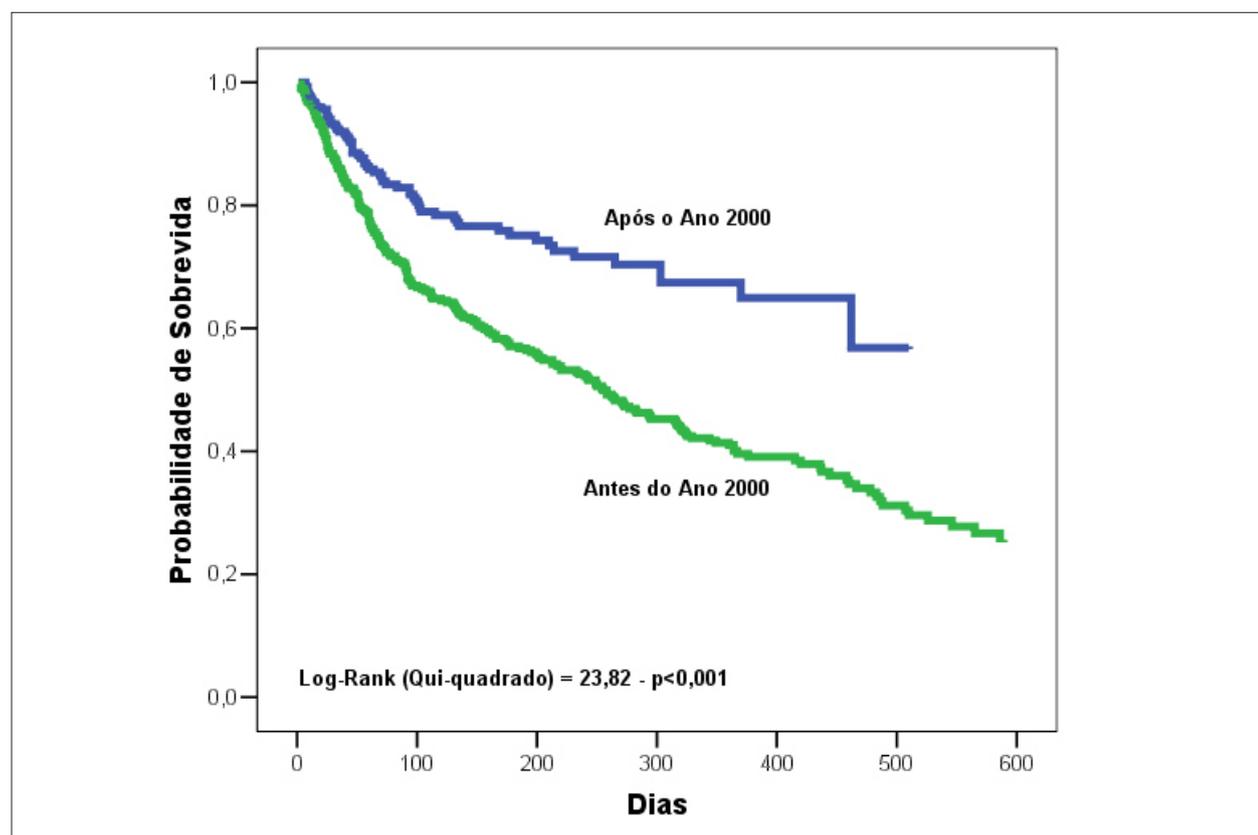
Segundo os resultados deste estudo observacional, constatamos que, neste novo século, a sobrevida dos pacientes com IC avançada melhorou significativamente, bem como as taxas de re-hospitalizações. Esteve associado a esse aumento da sobrevida o tratamento com bloqueadores neuro-hormonais, especialmente os IECA e os betabloqueadores.

A IC, na forma avançada, é uma doença maligna com mortalidade superior a alguns tipos de câncer<sup>3</sup>. Mesmo com o tratamento atual, ela pode ser alta nas formas mais graves, uma vez que a mortalidade guarda uma relação com a intensidade da cardiopatia e de suas manifestações clínicas<sup>9</sup>.

**Tabela 1 – Comparação das características entre os grupos antes e após o ano 2000**

Características	População (n = 632)	Ano de tratamento		Valor de p
		Antes 2000 (n = 353)	Após 2000 (n = 279)	
Idade (anos)	54,8 $\pm$ 15,1	59,0 $\pm$ 14,8	51,5 $\pm$ 14,5	< 0,001
Sexo masculino	435 (68,8)	255 (72,2)	180 (64,5)	0,037
Etiologia:				
Isquêmica	132 (20,9)	56 (15,0)	76 (27,2)	< 0,001
Não isquêmica (não chagásica)	312 (49,4)	173 (49,0)	139 (49,8)	0,839
Chagásica	188 (29,7)	124 (35,1)	64 (22,9)	0,001
FEVE (%)	28,2 $\pm$ 7,2	30,8 $\pm$ 5,9	24,7 $\pm$ 7,3	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	1,5 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,5	0,239
Sódio (mEq/L)	135,7 $\pm$ 5,0	136,7 $\pm$ 4,7	134,9 $\pm$ 5,1	< 0,001
PAS (mmHg)	103,6 (25,4)	102,6 $\pm$ 21,9	105,0 $\pm$ 30,1	0,163
Mortalidade (1 ano)	264 (41,8)	200 (56,7)	63 (22,8)	< 0,001

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica.



**Figura 1** – Sobrevida dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada antes e após o ano 2000. A probabilidade de sobrevivida em 1 ano de seguimento foi de 40,1% nos pacientes hospitalizados antes do ano 2000 e de 67,4% nos pacientes hospitalizados após o ano 2000 ( $p < 0,001$ ).

Para nossa instituição, um hospital terciário de São Paulo, são encaminhados os pacientes com a forma avançada da doença, o que resulta em mortalidade mais alta do que a observada em outras instituições. Nossa mortalidade hospitalar atual é de aproximadamente 8% e pudemos constatar que cerca de um quarto dos pacientes que tiveram alta morreram no primeiro ano de seguimento<sup>2</sup>. Embora essa mortalidade seja ainda elevada, quando comparamos com os dados dos pacientes hospitalizados até o ano 2000, constatamos importante redução. Deve-se salientar que, quando comparamos as características da população estudada nos dois períodos, antes e após o ano 2000, observamos que elas são bastante semelhantes, mas a população internada, após o ano 2000 apresenta alterações que indicam manifestações clínicas mais acentuadas, como nível de ureia e creatinina na admissão mais elevadas e fração de ejeção do VE menor. Apesar desses sinais de maior gravidade, comparando-se os dois períodos, observa-se importante redução na mortalidade, que passou de 20% para os atuais 8,8%<sup>2</sup>. Essa redução se deveu provavelmente à conduta mais agressiva no tratamento da descompensação cardíaca e à maior proporção de pacientes tratados com IECA e betabloqueadores na atualidade<sup>10,11</sup>.

Em nossa instituição, IECA e betabloqueadores não são sistematicamente suspensos quando da hospitalização por descompensação cardíaca<sup>12</sup>. O IECA tem, em geral, sua dose aumentada, uma vez que, na descompensação cardíaca,

a vasoconstrição é a principal alteração fisiopatológica. O betabloqueador é mantido e, nos casos em que são necessários inotrópicos, a dose do betabloqueador é reduzida pela metade, o que resulta que muitos pacientes persistem tomando 6,25 mg ou 12,5 mg do carvedilol duas vezes ao dia. Na análise multivariada, a prescrição do IECA e do betabloqueador foi associada à redução de mortalidade. Dessa forma, o bloqueio neuro-hormonal mais intenso teve participação importante nesse aumento da sobrevivida intra-hospitalar. Assim, embora a mortalidade hospitalar continue elevada, ela está diminuindo, quando se consideram os dados dos dois períodos de nossa instituição. É importante ressaltar que os dados do Sistema Único de Saúde (SUS) não mostram a ocorrência de redução que observamos, havendo, em verdade, de 1992 para 2002, um aumento na mortalidade (5,41% para 6,97%), quando se analisam todas as internações por IC no Brasil<sup>2</sup>.

Quando comparamos os nossos índices com os dados da Europa e dos Estados Unidos em diferentes registros de IC, de modo geral, a mortalidade em nosso hospital é maior. Mas, muito dessa mortalidade elevada decorre, provavelmente, da maior gravidade dos pacientes internados em nosso serviço. Quando comparamos as características dos pacientes internados, observa-se essa maior gravidade entre os brasileiros. Por exemplo, quando comparamos nossos dados com os do registro

Tabela 2 – Comparação dos pacientes em relação ao ano de tratamento

Características	População (n = 333)	Ano de tratamento		Valor de p
		Antes 2000 (n = 70)	Após 2000 (n = 263)	
Idade (anos)	58,7 ± 15,4	54,2 ± 15,8	59,9 ± 15,1	0,011
Sexo masculino	213 (64,0)	48 (68,6)	165 (62,7)	0,366
Etiologia:				
Isquêmica	94 (28,2)	18 (25,7)	76 (28,9)	0,599
Não isquêmica (não chagásica)	163 (48,9)	33 (47,1)	130 (49,4)	0,734
Chagásica	76 (22,8)	19 (27,1)	57 (21,7)	0,333
FEVE (%)	28,0 ± 11,4	31,3 ± 8,4	27,1 ± 11,9	< 0,001
Hemoglobina (g/L)	13,2 ± 2,0	13,9 ± 2,1	13,0 ± 1,9	0,001
Ureia (mg/dL)	74,7 ± 42,5	72,9 ± 35,2	75,1 ± 44,2	0,842
Creatinina (mg/dL)	1,5 ± 0,7	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,8	0,699
Sódio (mEq/L)	136,6 ± 4,9	135,9 ± 5,4	136,7 ± 4,7	0,083
PAS (mmHg)	105,3 ± 23,3	111,7 ± 25,4	103,5 ± 22,4	0,017
PAD (mmHg)	68,7 ± 18,1	76,7 ± 17,9	66,3 ± 17,5	< 0,001
<b>Medicações:</b>				
Dobutamina	187 (57,9)	36 (51,4)	151 (57,4)	0,216
Milrinone	6 (1,9)	0 (0,0)	6 (2,3)	0,346
Levosimendan	16 (5,0)	0 (0,0)	16 (6,1)	0,028
IECA	241 (72,4)	60 (85,7)	181 (68,8)	0,005
Betabloqueadores	199 (59,8)	8 (11,4)	191 (72,6)	< 0,001
Losartan	42 (12,7)	0 (0,0)	42 (16,0)	< 0,001
Nitratos	117 (35,2)	39 (55,7)	78 (29,7)	< 0,001
Hidralazina	108 (32,5)	16 (22,9)	92 (35,0)	0,052
Digoxina	194 (58,6)	64 (92,8)	130 (49,4)	< 0,001
Espironolactona	48 (14,5)	0 (0,0)	48 (18,3)	< 0,001
Furosemida	261 (78,6)	70 (100,0)	191 (72,6)	< 0,001
Hidroclorotiazida	59 (17,8)	0 (0,0)	59 (22,4)	< 0,001
<b>Resultados clínicos:</b>				
Mortalidade Hospitalar	37 (11,1)	14 (20,0)	23 (8,7)	0,008
Mortalidade no seguimento (1 ano)	106 (31,8)	44 (62,9)	62 (23,6)	< 0,001
Re-hospitalização	109 (32,8)	36 (51,4)	73 (27,9)	< 0,001
Eventos clínicos	168 (49,2)	56 (80,0)	108 (41,1)	< 0,001

Os dados são expressos por média ± desvio padrão ou número (porcentagem).

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

Eventos clínicos, morte ou re-hospitalização em 1 ano.

norte-americano ADHERE, é possível constatar que 74,9% dos pacientes hospitalizados em nosso hospital tinham PA sistólica < 115 mmHg, enquanto no registro ADHERE apenas 18,5% eram hipotensos<sup>9</sup>. PA baixa é um importante marcador prognóstico em vários estudos, incluindo o ADHERE. Um dado importante a se observar é que, apesar da maior mortalidade geral de nossos pacientes,

quando se analisou o total dos pacientes de maior gravidade (BUN > 43 mg/Dl, PA < 115 mmHg e creatinina > 2,75 mg/Dl), a mortalidade não diferiu substancialmente, tendo sido a dos nossos pacientes numericamente menor do que a do estudo americano (14,0% vs. 15,3%), o que sugere que nosso tratamento, além de correto, têm reduzido a mortalidade de população tão grave<sup>9</sup>.

Tabela 3 – Comparação dos pacientes em relação a mortalidade em 1 ano

Características	Morte em 1 ano		Valor de p
	Sim (n = 106)	Não (n = 227)	
Idade (anos)	58,2 ± 17,3	58,9 ± 14,5	0,928
Sexo masculino	63 (59,4)	150 (66,1)	0,239
Etiologia:			
Isquêmica	27 (25,5)	67 (29,5)	0,445
Não isquêmica (não chagásica)	44 (41,5)	119 (52,4)	0,063
Chagásica	35 (33,0)	41 (18,1)	0,002
FEVE (%)	28,9 ± 9,5	27,6 ± 12,1	0,116
Hemoglobina (g/L)	13,3 ± 2,2	13,1 ± 1,8	0,311
Ureia (mg/dL)	80,8 ± 42,8	71,8 ± 42,1	0,016
Creatinina (mg/dL)	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,8	0,043
Sódio (mEq/L)	135,3 ± 4,9	137,1 ± 4,8	0,001
PAS (mmHg)	103,1 ± 20,7	106,4 ± 24,5	0,505
PAD (mmHg)	69,3 ± 15,3	68,4 ± 19,3	0,503
<b>Medicações</b>			
Inotrópicos	75 (71,4)	127 (57,5)	0,015
IECA	69 (65,1)	172 (75,8)	0,042
Betabloqueador	36 (34,0)	163 (71,8)	< 0,001
Losartan	12 (11,3)	30 (13,2)	0,649
Nitratos	47 (44,3)	70 (30,8)	0,014
Hidralazina	38 (35,8)	70 (30,8)	0,333
Digoxina	76 (71,7)	118 (52,0)	< 0,001
Espironolactona	11 (10,4)	37 (16,3)	0,161
Furosemida	90 (84,9)	171 (75,3)	0,032
Hidroclorotiazida	18 (17,0)	41 (18,1)	0,839

Os dados são expressos por média ± desvio padrão ou número (porcentagem).

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

Mesmo em relação aos hospitais do Brasil, embora os dados sejam escassos, pudemos observar que a mortalidade em nosso hospital, apesar da maior gravidade dos nossos casos, foi menor que a apresentada nessas outras instituições. No Rio de Janeiro, entre os pacientes atendidos no pronto-socorro de uma instituição privada, a mortalidade foi de 10,6% e, em Porto Alegre, num hospital escola como o nosso, foi de 11%<sup>13,14</sup>. Essas diferenças na mortalidade provavelmente decorreram do critério de seleção para internação e do período de coleta dos dados, mas os números são muito semelhantes aos nossos.

Mais significativa foi, entretanto, a redução de mortalidade no seguimento dos pacientes. Observamos redução da mortalidade no primeiro ano de seguimento, tendo ela passado de mais de 50% para os atuais 23,6%, redução esta relativa de cerca de 50%. Esse resultado foi semelhante ao observado na Espanha, onde a mortalidade no período de 1991 a 1996 era de 24% tendo passado para 16% em 2000 e 2001<sup>15</sup>. Melhora do prognóstico também foi descrita em Baltimore e na Suécia,

e, nesses estudos, os autores referiram que essa melhora ocorreu após o estabelecimento do tratamento com IECA e betabloqueadores, mas não analisaram especificamente o papel de sua prescrição, no que diferiram do nosso estudo<sup>16,17</sup>.

O ano 2000 pode ser considerado um divisor de águas para o tratamento da IC crônica, pois, em 1999, foram publicados dois estudos importantes sobre betabloqueadores na IC, o estudo MERIT-HF e o CIBIS-II, que alicerçaram a indicação dos betabloqueadores para o tratamento da IC crônica<sup>18,19</sup>. Pudemos constatar esse aumento de prescrição em nosso hospital, pois, até 2000, no ambulatório, a prescrição de betabloqueador atingiu cerca de 10% dos pacientes, passando para 70% na avaliação em 2004<sup>20</sup>. Essa maior prescrição do betabloqueador, sem dúvida, teve papel fundamental na melhora do prognóstico da IC em nosso hospital.

Na análise univariada de fatores preditores da mortalidade, observa-se que a prescrição de IECA e de betabloqueadores esteve associada à melhora no prognóstico. Foram associados à piora os marcadores de maior comprometimento cardíaco e

Tabela 4 – Análise de regressão univariada e multivariada (Cox) dos preditores de morte

Preditor (análise univariada)	Hazard ratio	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
Idade > 60 anos	1,0	0,7 – 1,5	0,998
Sexo masculino	0,8	0,5 – 1,2	0,247
Etiologia:			
Isquêmica	0,8	0,5 – 1,3	0,389
Não isquêmica (não chagásica)	0,7	0,5 – 1,1	0,124
Chagásica	1,8	1,2 – 2,7	0,008
FEVE < 0,25	0,8	0,6 – 1,3	0,382
Anemia	1,0	0,7 – 1,6	0,939
Ureia ≥ 60 mg/dL	1,7	1,1 – 2,5	0,013
Creatinina ≥ 1,4 mg/dL	1,6	1,1 – 2,4	0,013
Sódio ≤ 135 mEq/L	1,8	1,2 – 2,6	0,004
PAS < 90 mmHg	0,9	0,5 – 1,5	0,640
<b>Medicações</b>			
Inotrópicos	1,7	1,1 – 2,7	0,008
IECA	0,6	0,4 – 0,9	0,020
Betabloqueador	0,3	0,2 – 0,5	< 0,001
Losartan	1,1	0,6 – 2,0	0,788
Nitrato	1,6	1,1 – 2,4	0,017
Hidralazina	1,4	0,9 – 2,1	0,097
Digoxina	1,4	0,9 – 2,2	0,106
Espironolactona	0,7	0,4 – 1,3	0,274
Hidroclorotiazida	1,2	0,7 – 2,0	0,483
Furosemida	1,4	0,8 – 2,4	0,205
<b>Preditor (análise multivariada)</b>			
Creatinina ≥ 1,4 mg/dL	2,0	1,3 – 3,0	0,002
Etiologia chagásica	1,9	1,3 – 3,0	0,002
IECA	0,6	0,4 – 0,9	0,040
Betabloqueador	0,3	0,2 – 0,5	< 0,001
Sódio ≤ 135 mEq/L	1,8	1,2 – 2,7	0,003

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; IECA: enzima de conversão da angiotensina.

sistêmico, usualmente identificados nos estudos que avaliaram prognóstico (funções renal e ventricular), bem como a etiologia chagásica. Na análise multivariada, persistiram como marcadores os IECA e os betabloqueadores, tendo este um impacto maior.

Ao lado da documentação do valor do bloqueio neuro-hormonal promovendo o aumento da sobrevida, também nesse estudo a cardiopatia chagásica foi acompanhada de pior prognóstico, confirmando os achados de outros estudos brasileiros<sup>21,22</sup>.

#### Limitações do estudo

Apesar dos grupos analisados (antes e após 2000) não serem homogêneos (Tabela 2), devido à natureza deste estudo (observacional e retrospectivo), o que mais chamou a atenção

foi que, embora os pacientes do grupo, após 2000, eram mais graves (idade média maior, menor FEVE e menor PAS média), esse grupo – de maior gravidade – foi o que justamente apresentou os melhores resultados clínicos no seguimento, com menor mortalidade e menores taxas de re-hospitalização. Devemos levar em consideração que esses resultados são observacionais e que outros fatores, como melhora na aderência ao tratamento e cointervenções (por exemplo: cirurgia cardíaca e procedimentos intervencionistas), após a alta hospitalar, não foram quantificados e podem ter influenciado na melhora do prognóstico, além da maior taxa de prescrição dos bloqueadores neuro-hormonais, em especial os betabloqueadores. Deve-se observar que um possível viés de seleção foi o fato ter termos realizado as análises de sobrevida em pouco mais de 50% dos pacientes do estudo, dos quais tínhamos disponíveis os

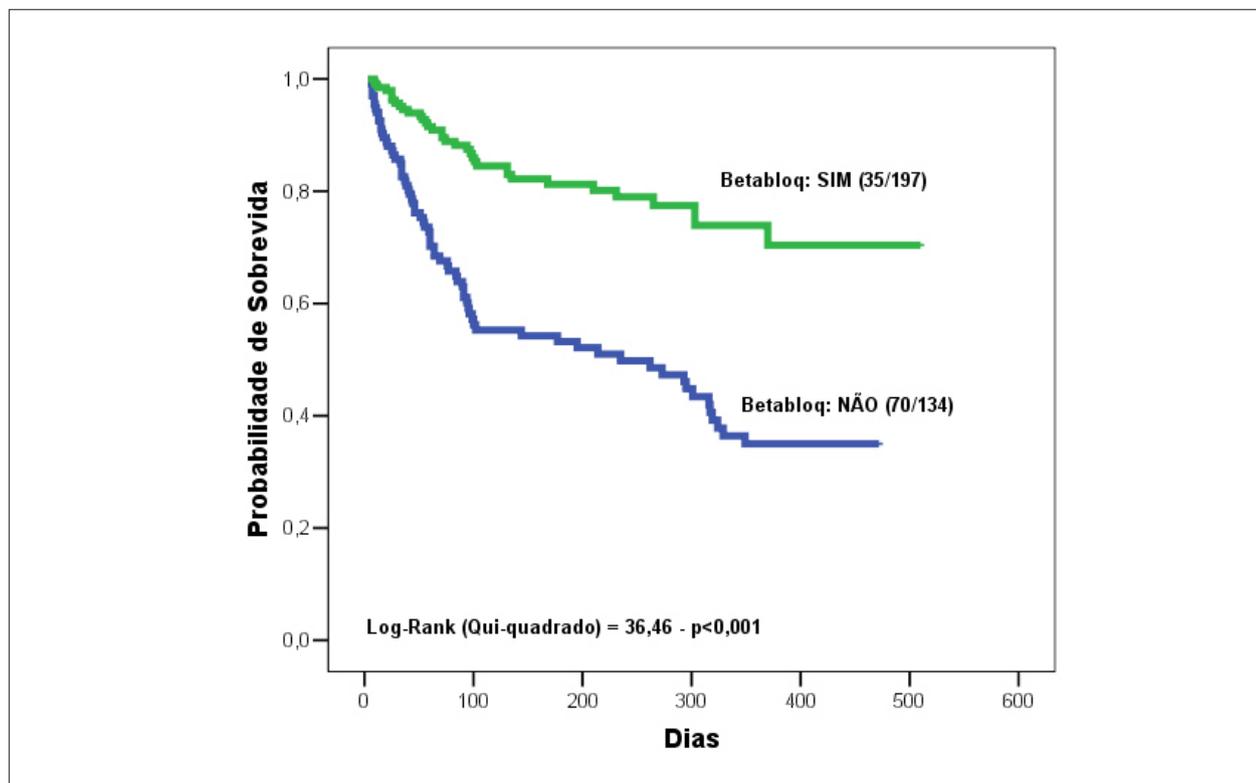


Figura 2 – Sobrevida em 1 ano de seguimento dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada, segundo o uso de betabloqueadores: 73,9% vs. 35,0% ( $p < 0,001$ ).

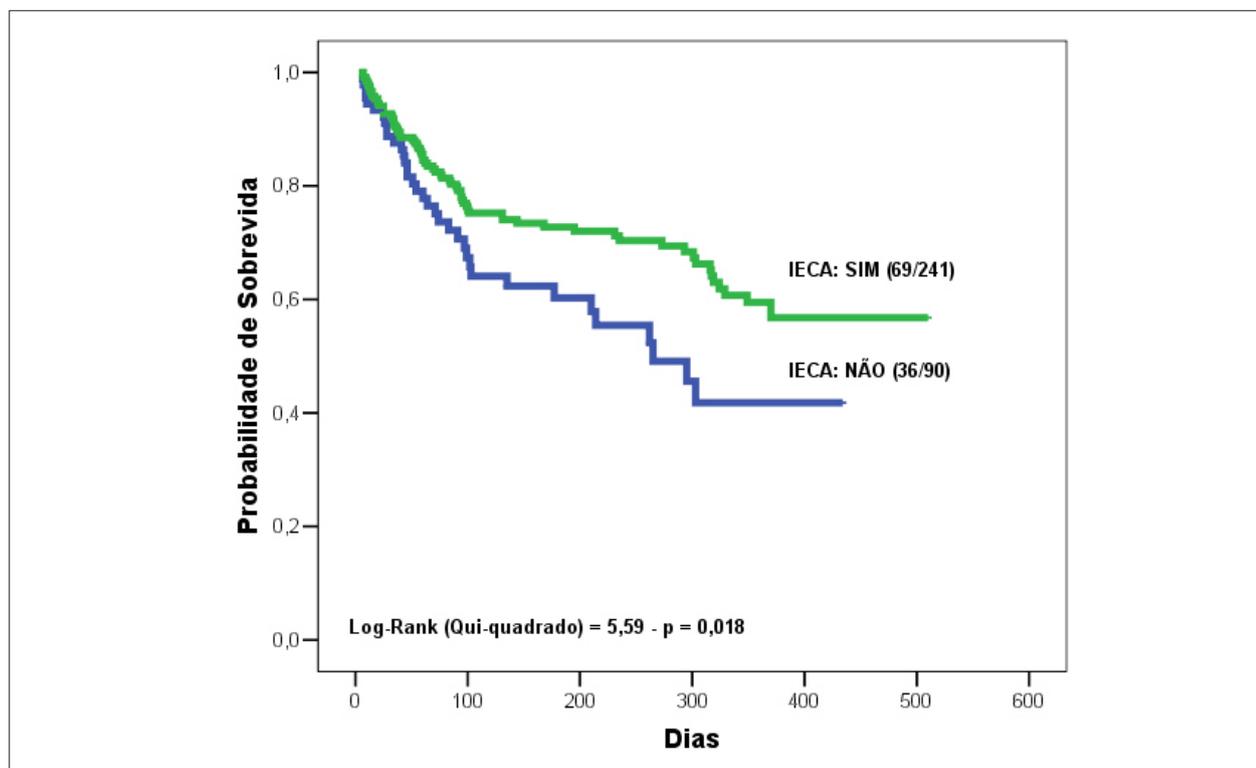
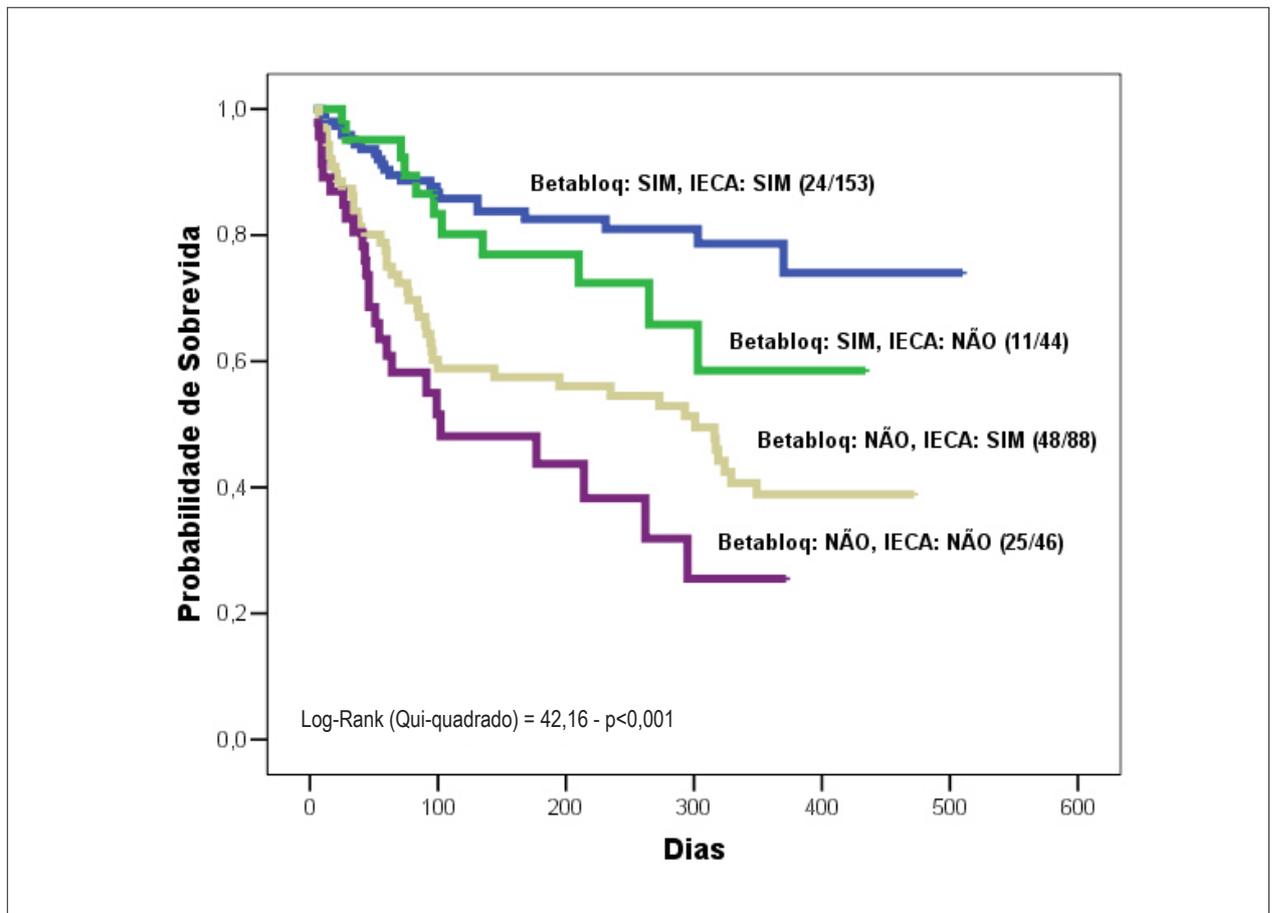


Figura 3 – Sobrevida em 1 ano de seguimento dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada segundo o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina: 59,5% vs. 41,8% ( $p = 0,018$ ).



**Figura 4** – Sobrevida em 1 ano de seguimento dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca, segundo o uso combinado de betabloqueadores (Betabloq) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). Os pacientes foram estratificados em quatro grupos segundo o uso do Betabloq/IECA: sim/sim, sim/não, não/sim, não/não. A probabilidade de sobrevivida foi respectivamente de: 78,7%, 58,5%, 38,9% e 25,5% ( $p < 0,001$ ).

dados com relação a terapêutica utilizada. Ainda com relação à terapêutica, fizemos a análise qualitativa, enquanto que a análise quantitativa da dose, na alta e no seguimento, seriam importantes para avaliarmos a influência da dose otimizada dessas medicações no prognóstico dos pacientes. Entretanto, essas questões poderão ser analisadas em futuros estudos.

### Conclusão

Este estudo apresentou indícios de que, no mundo real, a sobrevivida de portadores de Insuficiência Cardíaca tem aumentado e de que a otimização do tratamento com bloqueadores neuro-hormonais tem papel importante nessa melhora do prognóstico.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao

conteúdo intelectual: Del Carlo CH, Cardoso JN, Ochia ME, Oliveira Jr. MT, Ramires JAF, Pereira-Barretto AC; Obtenção de dados: Del Carlo CH, Cardoso JN, Ochia ME, Oliveira Jr. MT; Análise estatística: Del Carlo CH; Redação do manuscrito: Del Carlo CH, Ramires JAF, Pereira-Barretto AC.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação desse estudo a programas de pós-graduação.

### Referências

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001;22(8):623-6.
2. Pereira-Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca: índices ainda alarmantes. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):335-41.
3. McMurray JJ, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 4 (Suppl D):50-8.
4. Fonarow GC, Heywood T, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from acute decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007;153(6):1021-8.
5. Veloso LG, de Oliveira MT Jr, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JA, Barretto AC. Repercussão nutricional na insuficiência cardíaca avançada e seu valor na avaliação prognóstica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(6):480-5.
6. de Oliveira MT Jr, Canesin MF, Munhoz RT, Del Carlo CH, Scipioni AR, Ramires JA, et al. Principais características clínicas de pacientes que sobrevivem 24 meses ou mais após uma hospitalização devido a descompensação cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(2):161-6.
7. Canesin MF, Giorgi D, Oliveira MT Jr, Wajngarten M, Mansur A, Ramires JA, et al. Ambulatory blood pressure monitoring of patients with heart failure: a new prognosis marker. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(1):83-9.
8. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre Mdo R, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2004;10(1):43-8.
9. Fonarow GC, Adams KJ Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific advisory committee, study group and investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572-80.
10. 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.
11. 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.
12. Lima MV, Cardoso JN, Ochiai ME, Grativol KM, Grativol OS, Brancalhão EC, et al. É necessário suspender o betabloqueador na insuficiência cardíaca descompensada com baixo débito? *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):530-5.
13. VillaCorta H, Mesquita ET, Cardoso R, Bonates T, Maia ER, Silva AC, et al. Preditores de sobrevida obtidos na unidade de emergência em pacientes atendidos por insuficiência cardíaca descompensada. *Rev Port Cardiol*. 2003;22(4):495-507.
14. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, William Dec GW, et al. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int J Cardiol*. 2005;102(1):71-7.
15. Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Roman AV, Acuna JM, Lamela AV. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2251-8.
16. Feinglass J, Martin CJ, Lin E, Johnson MR, Gheorghide M. Is heart failure survival improving? Evidence from 2323 elderly patients hospitalized between 1989-2000. *Am Heart J*. 2003;146(1):111-4.
17. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden. Data from Swedish Hospital discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J*. 2004;25(4):300-7.
18. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
19. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
20. Pereira-Barretto AC. Tratamento da insuficiência cardíaca crônica. In: Nobre F, Serrano Jr CV. Tratado de cardiologia SOCESP. Barueri (São Paulo): Editora Manole; 2009. p 1065-74.
21. Freitas HC, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2005;102(2):239-47.
22. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Jr MT, Scipioni A, Strunz-Cassaro C, Ramires JAF, et al. Porque o portadores de cardiomiopatia chagásica têm pior evolução que os não chagásicos? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):389-94.