

## Sobrevida em 10 Anos de Pacientes com Insuficiência Cardíaca com FEVE 40-59%: Uma Classificação Fenotípica Viável?

*Ten-Year Survival of Heart Failure Patients with Left Ventricular Ejection Fraction of 40-59%: A Potential Phenotypic Classification?*

Luiz Claudio Danzmann,<sup>1,2,3</sup> Luiz Carlos Bodanese,<sup>2,4</sup> Aline Petracco Petzold,<sup>4</sup> Anna Paula Tscheika,<sup>2</sup> Ellen Hettwer Magedanz,<sup>2</sup> Lucas Celia Petersen,<sup>2</sup> Evgeny Belyavskiy,<sup>5</sup> Fernanda Lourega Chieza<sup>3,4</sup>

Universidade Luterana do Brasil,<sup>1</sup> Canoas, RS – Brasil

Hospital São Lucas da PUCRS,<sup>2</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,<sup>3</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,<sup>4</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Charité Universitätsmedizin Berlin,<sup>5</sup> Berlin – Alemanha

### Resumo

Os limites da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para a insuficiência cardíaca (IC) com FEVE levemente reduzida (ICFEr) têm sido questionados, já que evidências demonstram que alguns medicamentos utilizados para IC com FEVE <40% (ICFEr) demonstram eficácia também em populações com FEVE < 60%.

Objetivo do estudo foi comparar a sobrevida total e cardiovascular de pacientes com IC com FEVE 40-59% com paciente com ICFEr e IC com FEVE ≥ 60%.

Foram incluídos pacientes com IC descompensada que preencheram os critérios diagnósticos de Framingham na admissão hospitalar entre 2009 e 2011. Os pacientes foram divididos em ICFEr, IC com FEVE 40-59% e IC com FEVE ≥ 60%. O método de Kaplan-Meier foi usado para detectar a sobrevida geral e cardiovascular em 10 anos. A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ .

Foram incluídos 400 pacientes, com idade média de 69 ± 14 anos. A sobrevida cardiovascular nos pacientes com IC e FEVE 40-59% não foi diferente em comparação aos pacientes com ICFEr [Hazard Ratio (HR) ajustado 0,86 – Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,61-1,22; Ptrend = NS], mas foi estatisticamente diferente em comparação aos com FEVE ≥ 60% (HR ajustado = 0,64 - IC95% 0,44-0,94; Ptrend = 0,023).

Não houve diferença na taxa de sobrevida de 10 anos entre diferentes grupos de FEVE. O grupo de pacientes com IC e FEVE ≥ 60% teve maior sobrevida cardiovascular que os outros grupos.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Mortalidade; Sobrevida; Volume Sistólico

**Correspondência:** Luiz Claudio Danzmann •

Avenida Ipiranga, 6690/402. CEP 96610-000, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: luiz.danzmann@gmail.com

Artigo recebido em 25/01/2022, revisado em 18/05/2022, aceito em 01/09/2022

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210772>

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome, cujo manejo baseia-se na classificação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). As diretrizes recentes<sup>1,2</sup> propõem o seguinte modelo de fenótipos: IC com FEVE reduzida (<40%) (ICFEr), IC com FEVE levemente reduzida (40-49%) (ICFEr) e IC com FEVE preservada (≥ 50%) (ICFEp). No entanto, o limite superior para o fenótipo ICFEr ainda é discutido no contexto de quais são os critérios adequados de normalidade para a FEVE.<sup>3</sup>

Análises de ensaios clínicos sugerem os pacientes com ICFEr têm benefício semelhante com os tratamentos comprovadamente eficazes para ICFEr.<sup>4,5</sup> A análise pré-especificada do estudo PARAGON-HF<sup>6</sup> descreve redução de desfechos clínicos em pacientes com FEVE > 45% e ≤ 57% com sacubitril-valsartan, reforçando a hipótese de que um limite superior mais alto para ICFEr poderia ser adequado para a previsão de resultados.<sup>4</sup>

O objetivo do presente estudo é comparar a sobrevida total e cardiovascular de pacientes com IC com FEVE 40-59% com a da população com ICFEr e com IC com FEVE ≥ 60% em um período de 10 anos de seguimento.

### Métodos

Estudo de seguimento de uma coorte, no qual foram incluídos pacientes com > 18 anos com diagnóstico de IC por critérios de Framingham, confirmados por ecocardiograma, no período entre janeiro de 2009 e dezembro de 2011 e acompanhados por 10 anos. A população foi dividida em três grupos de FEVE: ICFEr, IC com FEVE 40-59% e IC com FEVE ≥ 60%.

Para rastrear a sobrevida do paciente, efetivou-se busca nos prontuários médicos ou por contato telefônico. Para aqueles com inconsistência dos dados, foi realizada busca no Registro Civil do Estado.

Os desfechos avaliados foram: sobrevida total e a sobrevida livre de desfechos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, rehospitalização por IC, acidente vascular cerebral e arritmias) durante o tempo de acompanhamento.

Análise estatística: para comparar as características quantitativas basais, utilizou-se o teste ANOVA, e o teste de Kaplan-Meier foi realizado para avaliar a sobrevida. O teste de log-rank foi usado para determinar as diferenças nas distribuições de sobrevivência, seguido por regressão de Cox univariada e multivariada, ajustada para idade, hipertensão, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, índice de massa corporal, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica. Foi obtido um valor de *Hazard Ratio* (HR) com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.  $P < 0,05$  foi considerado para indicar significância estatística.

## Resultados

Da população inicial de 423 pacientes provenientes da região metropolitana de Porto Alegre, 400 foram incluídos (133 com FEVE < 40, 145 com FEVE 40-59% e 122 com FEVE ≥ 60%). 60,1% apresentavam classe funcional III/IV da New York Heart Association.

Dos pacientes acompanhados, 324 (81%) pacientes morreram. A taxa de sobrevida foi de 32,8% em 5 anos. Nenhuma associação estatisticamente significativa foi

demonstrada entre os grupos de IC estratificados por FEVE < 40%, FEVE 40-59% e FEVE ≥ 60% e a mortalidade total (Figura 1).

Na análise de Kaplan-Meier, observa-se que os pacientes com ICFe tiveram uma sobrevida mediana de 4,5 anos, seguidos por IC com FEVE 40-59% (5,7 anos) e por IC com FEVE ≥ 60% (8,8 anos).

A análise univariada e multivariada ajustada para idade, hipertensão, DM, DAC, IMC, DPOC e DRC. Em relação à sobrevida cardiovascular, o grupo ICFe 40-59% somente foi estatisticamente diferente em comparação com ICFe ≥ 60% (HR ajustado = 0,64 - IC 95% 0,44-0,94, Ptrend = 0,023) (Tabela 1, Figura 1 e Figura 2).

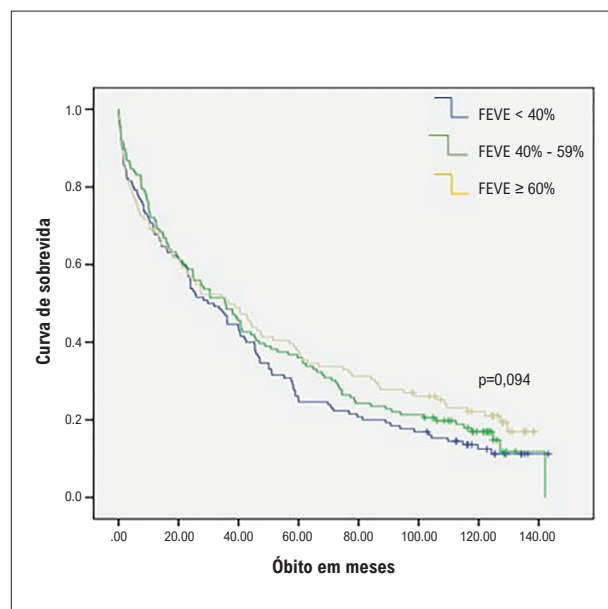
## Discussão

Nossos resultados não demonstraram diferença significativa na sobrevida entre o fenótipo ICFe 40-59% e os outros grupos de FEVE. Esse resultado reproduz os de outros estudos com populações de pacientes internados por IC, os quais não demonstraram a FEVE como marcador de sobrevida total.<sup>7,8</sup>

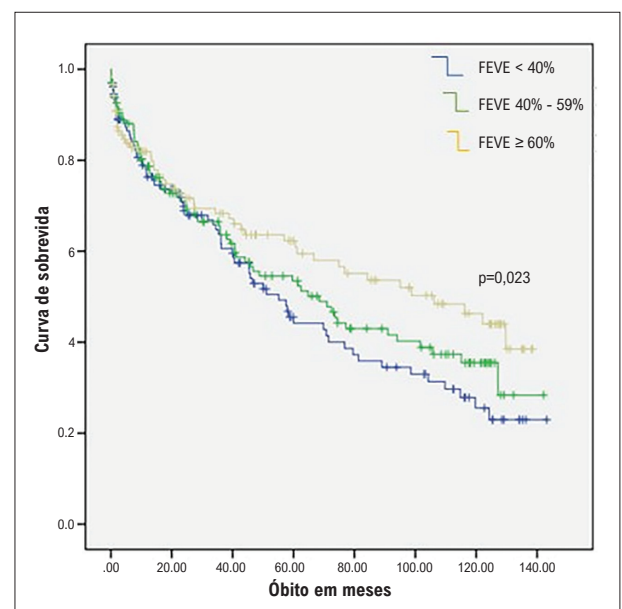
**Tabela 1 – Mortalidade geral e cardiovascular**

Grupos	Mortalidade Geral		Mortalidade Cardiovascular	
	HR não ajustado	HR ajustado*	HR não ajustado	HR ajustado*
FEVE 40-59%	0,89 (0,69-0,15)	0,89 (0,68-1,17)	0,86 (0,62-1,20)	0,86 (0,61-1,22)
FEVE ≥ 60%	0,80 (0,61-1,07)	0,78 (0,59-1,04)	0,68 (0,48-0,98)	0,64 (0,44-0,94)
p de tendência	0,125	0,094	0,039	0,023

\* Estimativa obtida por regressão de Cox adaptada aos seguintes atributos: idade, hipertensão, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, índice de massa corporal, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio.



**Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier para morte por todas as causas. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.**



**Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para morte por causas cardiovasculares. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.**

A sobrevida cardiovascular foi significativamente maior no grupo FEVE  $\geq 60\%$  que nos outros grupos de FEVE, o que corrobora resultados de registros com populações semelhantes.<sup>8</sup>

A maioria das características dos pacientes com FEVE de 40-59% teve distribuição intermediária em relação aos outros grupos, mas houve maior prevalência de DAC nos ICFer e com FEVE 40-59% em comparação com FEVE  $\geq 60\%$  (43,8% x 53,5% x 64,4%, respectivamente;  $P_{trend} = 0,004$ ). Este fato já foi associado à menor sobrevida cardiovascular em populações com IC e disfunção sistólica.<sup>7</sup>

A baixa taxa de prescrição das medicações modificadoras de prognóstico para IC retratam o sério problema da aplicação das diretrizes na prática clínica.<sup>7</sup> Entretanto, as diferenças observadas entre os grupos em nosso estudo são semelhantes às observadas em um recente registro europeu.<sup>8</sup>

Por fim, a plausibilidade da ideia de redimensionar o ponto de corte da FEVE da ICFer para cima também pode ser reforçada pelos dados do recente estudo EMPEROR-Preserved<sup>9</sup> que demonstrou a eficácia da empagliflozina versus placebo para redução de desfechos de morte cardiovascular e/ou hospitalização em pacientes com FEVE  $>40\%$ , mas com maior tamanho de efeito no subgrupo com FEVE até 60%, ainda que o P de interação entre os grupos tenha sido não significativo. Esse resultado configura um alinhamento epidemiológico com os nossos dados e dos outros estudos já mencionados.<sup>4-8</sup>

### Conclusão

Os resultados do seguimento de 10 anos da nossa coorte de pacientes com IC demonstrou que a sobrevida geral dos pacientes com FEVE 40-59% não diferiu dos dois outros grupos e, em relação à sobrevida cardiovascular, foi significativamente menor que a de pacientes com FEVE  $\geq 60\%$ . Esses dados sugerem plausibilidade epidemiológica para a rediscussão sobre limites de FEVE para o fenótipo ICFer.

### Referências

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
2. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
3. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of Adult Transthoracic Echocardiography Reporting in Agreement with Recent Chamber Quantification, Diastolic Function, and Heart Valve Disease Recommendations: An Expert Consensus Document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-10. doi: 10.1093/ehjci/jex244.
4. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics,

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Danzmann LC, Bodanese LC, Magedanz EH, Chieza FL; Obtenção de dados: Danzmann LC, Bodanese LC, Petzold AP, Magedanz EH, Petersen LC, Chieza FL; Análise e interpretação dos dados: Danzmann LC, Bodanese LC, Petzold AP, Tscheika AP, Magedanz EH, Chieza FL; Análise estatística: Danzmann LC, Bodanese LC, Magedanz EH, Chieza FL; Obtenção de financiamento: Danzmann LC, Bodanese LC, Petzold AP, Magedanz EH, Chieza FL; Redação do manuscrito: Danzmann LC, Bodanese LC, Petzold AP, Tscheika AP, Magedanz EH, Chieza FL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Danzmann LC, Bodanese LC, Tscheika AP, Magedanz EH, Petersen LC, Belyavskiy E.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Fernanda Lourega Chieza pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul sob o número de protocolo 19638919.1.0000.5336. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

- Outcomes and Effect of Candesartan Across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-39. doi: 10.1002/ehj.1149.
5. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
6. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
7. Petersen LC, Danzmann LC, Bartholomay E, Bodanese LC, Donay BG, Magedanz EH, et al. Survival of Patients with Acute Heart Failure and Mid-range Ejection Fraction in a Developing Country - A Cohort Study in South Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):14-23. doi: 10.36660/abc.20190427.
8. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and One-Year Outcomes in Patients with

Chronic Heart Failure and Preserved, Mid-Range and Reduced Ejection Fraction: An Analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85. doi: 10.1002/ejhf.813.

9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

### \*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons