



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**LUÍS CARDOSO FERNANDES**

***INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM  
DOENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
AVANÇADA***

**ARTIGO DE CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR LINO GONÇALVES  
DR.<sup>a</sup> MARIA DE FÁTIMA SARAIVA**

**MARÇO/2012**

# **Influência da Frequência Cardíaca em doentes com Insuficiência Cardíaca Avançada**

Luís Cardoso Fernandes

Aluno do 6º ano da licenciatura com mestrado integrado de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Rua Machado de Castro nº144 2º Esquerdo

3000 - 320 Coimbra

email: cfernandes.luis@gmail.com

## **RESUMO**

### **Introdução**

O aumento da frequência cardíaca tem sido associado a um pior prognóstico na insuficiência cardíaca e este facto tem ganho atenção crescente por parte da comunidade científica.

### **Objectivo**

Comparar o prognóstico de doentes com insuficiência cardíaca de acordo com a frequência cardíaca de repouso apresentada na admissão.

### **Metodologia**

Estudo retrospectivo de 319 doentes consecutivos internados numa mesma Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada, entre Janeiro de 2003 e Junho de 2006, organizados em dois grupos de acordo com a frequência cardíaca de repouso à admissão: grupo A - FC <70bpm (n =114; 35,3%) ; grupo B - FC ≥70bpm (n =205; 64,7%). Compararam-se dados demográficos, clínicos e analíticos, etiologia e formas de apresentação da insuficiência cardíaca, terapêutica prévia e pós-alta.

Definiu-se como *endpoint* primário: morte de causa cardiovascular, transplante cardíaco ou reinternamento. As diferenças em termos de sobrevida para os eventos anteriores foram expressas através de curvas de *Kaplan-Meier*. O *follow-up* mediano foi de 4,1 anos.

## Resultados

A idade, género, comorbilidades associadas e diferentes etiologias da insuficiência cardíaca, bem como a medicação prévia não foram significativamente diferentes entre os grupos. O grupo B reuniu maior número de casos de choque cardiogénico (7,3% *versus* 0,9%,  $p = 0,012$ ) e de edema agudo do pulmão (11,7% *versus* 3,5%,  $p = 0,013$ ). Na admissão, este grupo apresentou valores médios de pressão arterial sistólica ( $113,8 \pm 23,6$  mmHg *versus*  $49,1 \pm 57,2$  mmHg;  $p < 0,001$ ), pressão arterial diastólica ( $28,2 \pm 33,0$  mmHg *versus*  $68,9 \pm 15,5$  mmHg;  $p < 0,001$ ), frequência cardíaca ( $92,2 \pm 17,3$  bpm *versus*  $27,0 \pm 31,7$  bpm;  $p < 0,001$ ), hemoglobina ( $12,9 \pm 3,0$  g/dL *versus*  $8,2 \pm 6,5$  g/dL,  $p < 0,001$ ), creatinina ( $1,5 \pm 1,1$  mg/dL *versus*  $0,7 \pm 0,9$  mg/dL;  $p < 0,001$ ) e BNP ( $1479,5 \pm 1252,1$  pg/mL *versus*  $823,8 \pm 806,0$  pg/mL;  $p < 0,001$ ) significativamente mais elevados. A fracção de ejeção ventricular esquerda não demonstrou diferença significativa. À data de alta, o grupo B recebeu mais furosemida (79,0% *versus* 65,4%;  $p = 0,01$ ) e estatinas (50,5% *versus* 34,6%;  $p = 0,008$ ), mas menos nitratos (4,3% *versus* 14,0%;  $p = 0,003$ ). Durante o *follow-up* mediano, a mortalidade global (31,4% *versus* 19,5%;  $p = 0,038$ ), a mortalidade associada à transplantação cardíaca (51,0% *versus* 36,6%;  $p = 0,026$ ) e o *endpoint* primário combinado (69,5% *versus* 57,5%;  $p = 0,043$ ) foram significativamente superiores para o grupo B.

## Conclusão

A presença de uma frequência cardíaca aumentada foi associada a pior prognóstico. A sua redução poderá ser uma mais-valia no prognóstico destes doentes.

## Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Frequência cardíaca; Prognóstico.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Increased heart rate has been associated with a worst prognosis in heart failure and this has gained increased attention by the scientific community.

### **Objective**

Compare the outcome of chronic heart failure according to patients' resting heart rate at admission.

### **Methods**

Retrospective study of 319 consecutive patients admitted in a single advanced heart failure unit between January 2003 and June 2006, divided into two groups, according to resting heart rate at admission: group A - HR <70 bpm (n = 114, 35.3%), group B - HR ≥ 70 bpm (n = 205, 64.7%). We compared demographic, clinical and analytical data, forms of presentation and etiology of heart failure, previous and post-discharge medication.

We defined as primary endpoint: cardiovascular mortality, heart transplantation or readmission 180 days after discharge. Differences in survival for the previous events were expressed by Kaplan-Meier curves. Median follow-up was 4.1 years.

### **Results**

Age, gender, co-morbidities and different etiologies of heart failure, as well as previous medication, were not significantly different between groups. Group B included more cases of cardiogenic shock (7.3% versus 0.9%, p = 0.012) and acute pulmonary edema (11.7% versus 3.5%, p = 0.013). On admission, this group showed mean values of

systolic blood pressure ( $113.8 \pm 23.6$  mmHg versus  $49.1 \pm 57.2$  mmHg;  $p < 0.001$ ), diastolic blood pressure ( $28.2 \pm 33.0$  mmHg versus  $68.9 \pm 15.5$  mmHg;  $p < 0.001$ ), heart rate ( $92.2 \pm 17.3$  bpm versus  $27.0 \pm 31.7$  bpm;  $p < 0.001$ ), hemoglobin ( $12.9 \pm 3.0$  g/dL versus  $8.2 \pm 6.5$  g/dL,  $p < 0.001$ ), creatinin ( $1.5 \pm 1.0$  mg/dL versus  $0.7 \pm 0.9$  mg/dL;  $p < 0.001$ ) and BNP ( $1479.5 \pm 1252.1$  pg/ml versus  $823.8 \pm 806.0$  pg/mL,  $p < 0.001$ ) significantly higher. Left ventricular ejection fraction showed no significant difference. At discharge, group B received more furosemide (79.0% versus 65.4%,  $p = 0.01$ ) and statins (50.5% versus 34.6%,  $p = 0.008$ ), but less nitrates (4.3% versus 14.0%,  $p = 0.003$ ). During median follow-up, overall mortality (31.4% versus 19.5%,  $p = 0.038$ ), combined mortality or heart transplantation (51.0% versus 36.6%,  $p = 0.026$ ) and combined primary endpoint (69.5% versus 57.5%,  $p = 0.043$ ), were significantly higher in the group with increased resting heart rate.

## **Conclusion**

In this population, the presence of an increased resting heart rate was associated with a worst prognosis. Its reduction may be a way to improve their prognosis.

## **Key words**

Advanced heart failure; Heart rate; Prognosis

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome comum, atingindo mais de 6 milhões de americanos com mais de 20 anos e cerca de 15 milhões de europeus<sup>(1,2)</sup>. Com maior prevalência nos estratos etários superiores (10 a 20% de casos entre os 70 e os 80 anos), o aumento da esperança média de vida surge como um dos motivos para o aumento do número de casos<sup>(2)</sup>. Ao mesmo tempo, ao ser tida como fim de linha de inúmeras patologias cardiovasculares, os avanços médico-cirúrgicos permitiram que um maior número de doentes cardíacos atingisse este estado. Apesar da evolução terapêutica registada nos últimos anos, o seu prognóstico mantém-se pobre e com elevada mortalidade (cerca 50% aos 4 anos)<sup>(2)</sup>. Estima-se que represente 5% de todas as admissões hospitalares e um encargo de 2% nas despesas da Saúde<sup>(2)</sup>. Actualmente, a insuficiência cardíaca é considerada um problema de saúde pública e é causa *major* de mortalidade e morbidade.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II), a espirolactona, os beta-bloqueantes (BB) e, mais recentemente, a ivabradina, têm provado em diversos ensaios serem as únicas moléculas terapêuticas com impacto na sobrevida<sup>(2)</sup>. Os benefícios obtidos da utilização destes dois últimos parecem estar sobretudo associados ao seu efeito bradicardizante<sup>(3,4)</sup>, o que acabou por despertar a comunidade científica para a eventual importância da avaliação e controlo da frequência cardíaca (FC). Diversos estudos realizados têm demonstrado que uma FC de repouso aumentada se encontra associada a uma maior mortalidade e morbidade cardiovascular<sup>(5,6)</sup>. Esta mesma associação foi demonstrada em estudos como o MERIT-HF<sup>(7)</sup> e o CIBIS-II<sup>(8)</sup> no âmbito da insuficiência cardíaca.

Evidências fisiopatológicas revelaram que a desregulação do sistema nervoso autónomo, por uma hiperactividade simpática e/ou diminuição do tónus parassimpático, é a uma alteração que pode ser encontrada numa fase inicial do decurso clínico da doença, e que se reflecte num aumento da FC de repouso<sup>(9,10)</sup>. O aumento verificado é sabido ser causa de isquémia miocárdica e de desenvolvimento e progressão de doença aterosclerótica, tornando-se um factor determinante da ocorrência de eventos isquémicos agudos e morte súbita de causa cardiovascular<sup>(10)</sup>.

A avaliação da FC ganha cada vez mais destaque como factor de risco cardiovascular e alvo terapêutico dos doentes de risco, mas a sua aceitação ainda não é universal<sup>(11)</sup>.

Com o presente trabalho pretende-se comparar o prognóstico de doentes com insuficiência cardíaca de acordo com a FC apresentada na admissão.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo de 319 doentes admitidos consecutivamente numa mesma Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada, entre Janeiro de 2003 e Junho de 2006.

A população em estudo foi dividida em dois grupos de acordo com a FC apresentada na admissão: grupo A, doentes com  $FC < 70\text{bpm}$  ( $n = 114$ ; 35,3%) ; grupo B, doentes com  $FC \geq 70\text{bpm}$  ( $n = 205$ ; 64,7%). A divisão foi realizada para estudo comparativo dos grupos.

Realizou-se a colheita de dados através da consulta do processo único hospitalar, obtendo-se informação relativa a: dados demográficos; etiologia, formas de apresentação e factores precipitantes da IC; comorbilidades; parâmetros laboratoriais, hemodinâmicos e electrocardiográficos; medicação prévia à admissão e prescrita no momento de alta.

O seguimento clínico mediano foi de 4,1 anos, tendo sido efectuado por contacto telefónico ou por consulta da base de doentes intra-hospitalar (SGIM), com o intuito de se registar e datar a ocorrência dos seguintes eventos, definidos como *endpoint* primário: morte de causa cardiovascular, transplante cardíaco ou reinternamento.

Os doentes em que não foi possível determinar o tempo até aos eventos acima enunciados, foram contabilizados para a análise comparativa dos grupos, mas não puderam ser utilizados na análise de sobrevida através de curvas de *Kaplan-Meier*.

### Análise estatística

Toda a análise estatística foi feita com base no programa SPSS 15.

Para o estudo comparativo das variáveis contínuas entre os dois grupos foi utilizado o teste T de Student para amostras independentes e as variáveis foram expressas em valores médios  $\pm$  desvio padrão. Às variáveis categóricas foi aplicado o teste do  $\chi^2$  ou o teste

exacto de Fisher, de acordo com as regras de Cochran, e o seu valor foi apresentado em frequência absoluta e percentagem.

Através das curvas de *Kaplan-Meier* foi estimado o tempo, desde o momento de alta, até aos seguintes eventos: mortalidade; mortalidade e transplante; mortalidade, transplante e reinternamento.

A análise estatística foi interpretada a um nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Tabela I. Dados demográficos, Etiologia IC, Formas de Apresentação e Factores Precipitantes

	População Geral	FC < 70 bpm	FC ≥ 70 bpm	p-valor
Nº total doentes	319	114	205	
<b>Dados Demográficos</b>				
Sexo Masculino (%)	227/319 (71,2)	77/114 (67,5)	150/205 (73,2)	0,288
Sexo Feminino (%)	92/319 (28,8)	37/114 (32,5)	55/205 (26,8)	
Idade média (anos)		57,8±14,6	57,8±14,8	0,999
<b>Etiologia IC (%)</b>				
MC Dilatada	170/315 (54,0)	53/112 (47,3)	117/203 (57,6)	0,079
MC Hipertrofica	4/315 (1,3)	2/112 (1,8)	2/203 (1,0)	0,618
MC Restritiva	5/315 (1,6)	3/112 (2,7)	2/203 (1,0)	0,352
MC Isquémica	97/315 (30,8)	36/112 (32,1)	61/203 (30,0)	0,700
Valvulopatias	24/315 (7,6)	8/112 (7,1)	16/203 (7,9)	0,813
<b>Formas de Apresentação (%)</b>				
Choque Cardiogénico	16/319 (5,0)	1/114 (0,9)	15/205 (7,3)	<b>0,012</b>
EAP	28/319 (8,8)	4/114 (3,5)	24/205 (11,7)	<b>0,013</b>
IC Aguda	23/319 (7,2)	8/114 (7,0)	15/205 (7,3)	0,921
IC Crónica descompensada	278/319 (87,1)	98/114 (86,0)	180/205 (87,8)	0,638
IC Direita	9/319 (2,8)	4/114 (3,5)	5/205 (2,4)	0,726
<b>Factores Precipitantes (%)</b>				
Arritmia	70/314 (22,3)	25/111 (22,5)	45/203 (22,2)	0,942
Infecção	76/313 (24,3)	21/111 (18,9)	55/202 (27,2)	0,101
SCA	16/314 (5,1)	6/111 (5,4)	10/203 (4,9)	0,854
Má adesão Terapêutica	14/314 (4,5)	7/111 (6,3)	7/203 (3,4)	0,261

FC: frequência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; MC: miocardiopatia; EAP: edema agudo do pulmão; SCA: síndromes coronárias agudas

### Caracterização geral da população

A população em estudo, composta por 319 doentes consecutivos admitidos numa mesma unidade de tratamento de IC avançada, apresentou um predomínio de doentes do sexo masculino (71,2%) e uma idade média similar em ambos os grupos ( $57,8 \pm 14,6$  anos no grupo A e  $57,8 \pm 14,8$  anos no grupo B;  $p = 0,999$ ). A miocardiopatia dilatada (54%) e a miocardiopatia isquémica (30,8%) foram as principais causas de IC registadas. Um total de 278 (87,1%) doentes foi admitido por insuficiência cardíaca crónica descompensada. Em mais de metade dos doentes foi possível identificar um factor precipitante, sendo o mais comum uma intercorrência de natureza infecciosa (24,3%) seguido por uma causa disrítica (22,3%) (Tabela I). Concomitantemente à IC, 113 (36,8%) doentes tinham dislipidemia, 110 (35,3%) insuficiência renal crónica, 84 (27%)

tinham diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* tipo 2 e 68 (22,7%) eram fumadores (Tabela II). Quanto à terapêutica farmacológica, verificou-se que a maioria já se encontrava medicada com furosemida (83,3%) e IECA (65,8%) e, pouco mais de metade (55,8%), com espironolactona (Tabela III). Na admissão, 64,8% dos doentes apresentava-se em ritmo sinusal (Tabela IV). À data de alta, os fármacos mais prescritos foram a amiodarona (98,3%), espironolactona (86,3%), IECA (82,0%), BB (74,1%) e furosemida (74,1%) (Tabela V).

Tabela II. Comorbilidades

	População Geral	FC < 70 bpm	FC ≥ 70 bpm	p-valor
Nº total doentes	319	114	205	
<b>Comorbilidades (%)</b>				
Diabetes tipo 2	84/311 (27,0)	30/109 (27,5)	54/202 (26,7)	0,881
Anemia	70/313 (22,4)	21/111 (18,9)	49/202 (24,3)	0,278
Dislipidemia	113/307 (36,8)	37/108 (34,3)	76/199 (38,2)	0,485
Tabagismo	68/299 (22,7)	23/104 (22,1)	45/195 (23,1)	0,850
Doença renal crónica	110/312 (35,3)	35/110 (31,8)	75/202 (37,1)	0,384

Tabela III. Medicação na Admissão

	População Geral	FC < 70 bpm	FC ≥ 70 bpm	p-valor
Nº total doentes	319	114	205	
<b>Medicação Admissão (%)</b>				
IECA	169/257 (65,8)	61/93 (65,6)	108/164 (65,9)	0,966
BB	124/257 (48,2)	43/93 (46,2)	81/164 (49,4)	0,627
ARA II	32/257 (12,5)	12/93 (12,9)	20/164 (12,2)	0,869
Espironolactona	144/257 (55,8)	47/93 (50,5)	97/165 (58,8)	0,200
Furosemida	215/258 (83,3)	78/93 (83,9)	137/165 (83,0)	0,862
Digoxina	123/257 (47,9)	39/93 (41,9)	84/164 (51,2)	0,152
Amiodarona	73/257 (28,4)	27/93 (29,0)	46/164 (28,0)	0,867
Estatina	50/257 (19,5)	17/93 (18,3)	33/164 (20,1)	0,720
AAS	79/257 (30,7)	27/93 (29,0)	52/164 (31,7)	0,655
Clopidogrel	11/257 (4,3)	3/93 (3,2)	8/164 (4,9)	0,752
Varfarina	81/257 (31,5)	28/93 (30,1)	53/164 (32,3)	0,714
Nitratos	62/257 (24,1)	28/93 (30,1)	34/164 (20,7)	0,091

FC: frequência cardíaca; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BB: beta bloqueantes; ARA II: antagonistas dos receptores da angiotensina II; AAS: ácido acetilsalicílico

Tabela IV. Dados Hemodinâmicos, Parâmetros Laboratoriais e Dados Electrocardiográficos

	População Geral	FC < 70 bpm	FC ≥ 70 bpm	p-valor
Nº total doentes	319	114	205	
<b>Dados Hemodinâmicos (%)</b>				
FC (bpm)		27,0±31,7	92,2±17,3	<0,001
TA sistólica (mmHg)		49,1±57,2	113,8±23,6	<0,001
TA diastólica (mmHg)		28,2±33,0	68,9±15,5	<0,001
FEVE (%)		29,0±10,5	26,7±11,8	0,130
<b>Parâmetros Laboratoriais</b>				
Creatinina Admissão (mg/dL)		0,7±0,9	1,5±1,1	<0,001
Hemoglobina Admissão (g/dL)		8,2±6,5	12,9±3,0	<0,001
BNP Admissão (pg/mL)		823,8±806,0	1479,5±1252,1	<0,001
<b>Dados Electrocardiográficos (%)</b>				
Ritmo Sinusal	182/281 (64,8)	67/99 (67,7)	115/182 (63,2)	0,452
Fibrilhação Auricular	95/316 (30,1)	31/113 (27,4)	64/203 (31,5)	0,447
BCRE	95/316 (30,1)	30/113 (26,5)	65/203 (32,0)	0,309

FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; FEVE: fracção de ejeção ventricular esquerda; BNP: brain natriuretic peptide; BCRE: bloqueio completo do ramo esquerdo

Tabela V. Medicação à data de alta

	População Geral	FC < 70 bpm	FC ≥ 70 bpm	p-valor
Nº total doentes	319	114	205	
<b>Medicação Pós-Alta (%)</b>				
IECA	241/294 (82,0)	85/107 (79,4)	156/187 (83,4)	0,393
BB	217/293 (74,1)	83/107 (77,6)	134/186 (72,0)	0,299
ARA II	38/291 (13,1)	13/107 (12,1)	25/184 (13,6)	0,726
Espironolactona	253/293 (86,3)	87/107 (81,3)	166/186 (89,2)	0,057
Furosemida	217/293 (74,1)	70/107 (65,4)	147/186 (79,0)	<b>0,010</b>
Amiodarona	288/293 (98,3)	104/107 (97,2)	184/186 (98,9)	0,359
Estatina	131/293 (44,7)	37/107 (34,6)	94/186 (50,5)	<b>0,008</b>
AAS	77/293 (26,3)	30/107 (28,0)	47/186 (25,3)	0,604
Clopidogrel	105/293 (35,8)	42/107 (39,3)	63/186 (33,9)	0,355
Varfarina	12/293 (4,1)	2/107 (1,9)	10/186 (5,4)	0,221
Nitratos	23/293 (7,8)	15/107 (14,0)	8/186 (4,3)	<b>0,003</b>

FC: frequência cardíaca; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BB: beta bloqueantes; ARA II: antagonistas dos receptores da angiotensina II; AAS: ácido acetilsalicílico

A análise comparativa demonstrou que os doentes do grupo B, com FC ≥70bpm, reuniam um maior número de casos de choque cardiogénico (7,3% *versus* 0,9%, p =0,012) e de edema agudo do pulmão (11,7% *versus* 3,5%, p =0,013) (Tabela I).

Relativamente à etiologia e factores precipitantes da IC, comorbilidades associadas e medicação prévia não se encontraram diferenças significativas entre os grupos (Tabela I, II e III).

Em relação aos dados hemodinâmicos, o grupo B apresentou valores de pressão arterial sistólica e diastólica significativamente mais elevados, assim como de FC ( $92,2 \pm 17,3$  bpm *versus*  $27,0 \pm 31,7$  bpm;  $p < 0,001$ ). A FEVE, obtida pelo método de *Simpson* na avaliação ecocardiográfica e por ARN, bem como o estudo electrocardiográfico não revelaram diferenças estatisticamente significativas. No grupo B, registaram-se valores de creatinina ( $1,5 \pm 1,1$  mg/dL *versus*  $0,7 \pm 0,9$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), hemoglobina ( $12,9 \pm 3,0$  g/dL *versus*  $8,2 \pm 6,5$  g/dL,  $p < 0,001$ ) e BNP ( $1479,5 \pm 1252,1$  pg/mL *versus*  $823,8 \pm 806,0$  pg/mL,  $p < 0,001$ ) significativamente superiores (Tabela IV).

No momento de alta hospitalar, um maior número de doentes do grupo B recebeu furosemida ( $79,0\%$  *versus*  $65,4\%$ ,  $p = 0,010$ ) e estatinas ( $50,5\%$  *versus*  $34,6\%$ ,  $p = 0,008$ ), mas menos nitratos ( $4,3\%$  *versus*  $14,0\%$ ,  $p = 0,003$ ) (Tabela V).

Tabela VI. Prognóstico

	População Geral	FC < 70 bpm	FC $\geq$ 70 bpm	p-valor
Nº total doentes	319	114	205	
<b>Prognóstico (%)</b>				
Morte	60/249 (24,1)	17/95 (17,9)	43/154 (27,9)	0,072
Transplante	56/245 (22,9)	19/94 (20,2)	37/151 (24,5)	0,437
Morte ou Transplante	112/249 (45,0)	35/95 (36,8)	77/154 (50,0)	<b>0,043</b>
Endpoint combinado	148/232 (63,8)	50/88 (56,8)	98/144 (68,1)	0,084
Endpoint combinado (Morte, Transplante ou Reinternamento)				

### Prognóstico

A mortalidade durante o *follow-up* mediano foi de 24,1% (60 doentes). Por comparação, a taxa de mortalidade no grupo com FC  $\geq 70$  bpm foi superior apesar de não se registar diferença significativa ( $27,9\%$  *versus*  $17,9\%$ ;  $p = 0,072$ ).

O *endpoint* combinado de morte e transplante cardíaco foi estatisticamente mais prevalente no grupo com FC mais elevada na admissão ( $50,0\%$  *versus*  $36,8\%$ ;  $p = 0,043$ ) (Tabela VI).

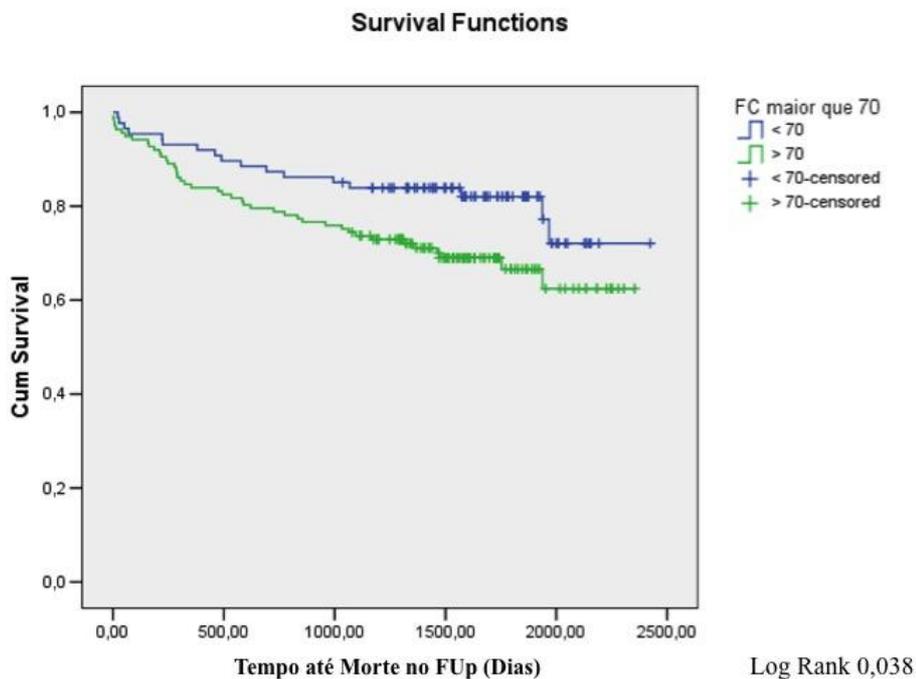


Figura 1. Mortalidade no seguimento global no grupo FC <70bpm (19,5%) versus FC ≥70bpm (31,4%)

A sobrevida cumulativa durante todo o seguimento clínico, foi menor no grupo B (31,4% versus 19,5%; Log Rank  $p = 0,038$ ) (Figura 1). O estudo das curvas de Kaplan-Meier demonstrou ainda que durante um período de 80 dias de *follow-up*, esse grupo registou um número superior de doentes a atingirem os eventos Morte ou Transplante (51,0% versus 36,6%; Log Rank  $p = 0,026$ ) (Figura 2), bem como Morte, Transplante ou Reinternamento (69,5% versus 57,5%; Log Rank  $p = 0,043$ ) (Figura 3).

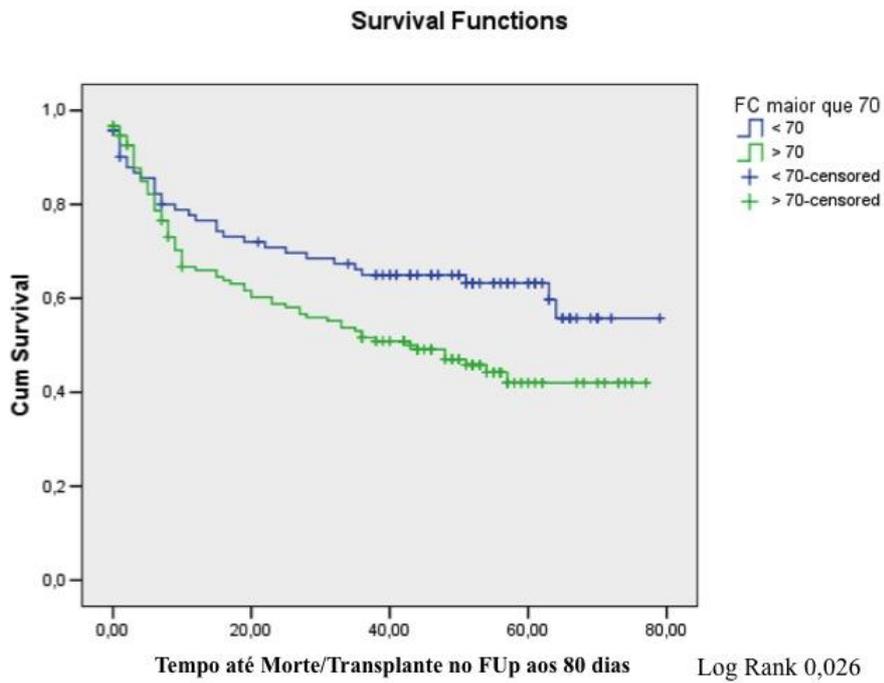


Figura 2. Mortalidade e Transplante aos 80 dias no grupo FC <math>< 70</math>bpm (36,6%) versus FC

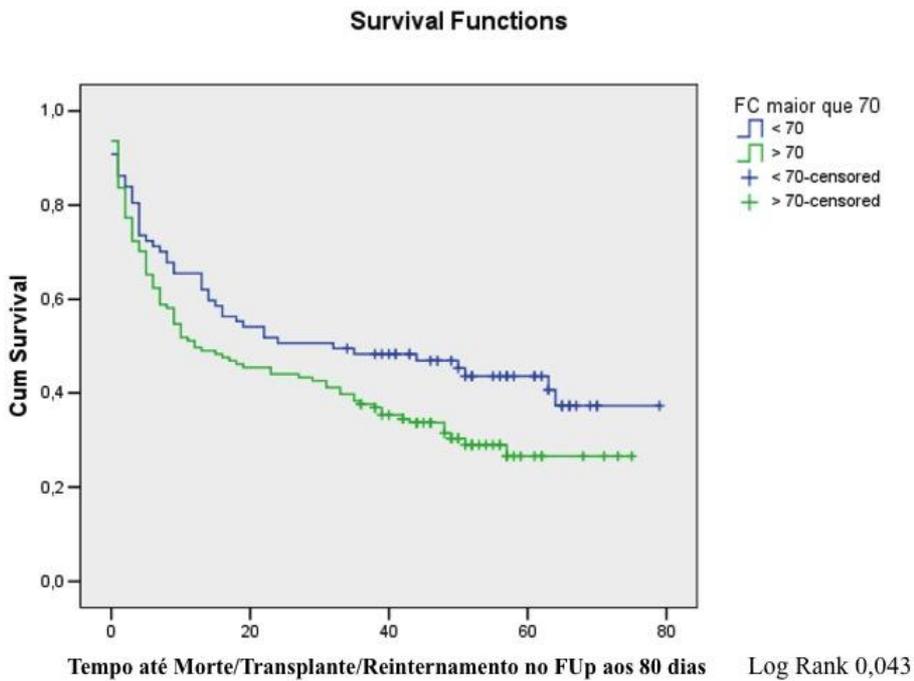


Figura 3. Mortalidade, Transplante e Reinternamentos aos 80 dias no grupo FC <math>< 70</math>bpm (57,5%) versus FC

## DISCUSSÃO

No estudo realizado, a população geral é extremamente representativa do real na medida em que é composta por todos os doentes admitidos consecutivamente numa mesma Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada. Contrariamente, outras séries publicadas neste âmbito tendem a excluir doentes de risco pela utilização de diversos critérios de selecção.

A divisão dos grupos efectuada com um *cut-off* de risco de 70bpm tem por base resultados obtidos em ensaios clínicos prévios em termos de prognóstico (mortalidade e reinternamento por descompensação da insuficiência cardíaca). No estudo CONSENSUS<sup>(12)</sup> observa-se que para uma frequência cardíaca de repouso superior a 70bpm se verifica um aumento considerável de mortalidade no grupo placebo relativamente ao grupo medicado com enalapril. Um ensaio clínico que tem por base uma população idosa com hipertensão arterial sistólica não tratada, demonstrou um risco acrescido de mortalidade de 89% para FC superiores a 79bpm<sup>(13)</sup>. Mais recentemente, no âmbito da doença coronária e disfunção ventricular esquerda, Fox e colaboradores<sup>(14)</sup> registaram um aumento de 34% no risco de morte de causa cardiovascular e de 53% no risco de internamento quando a FC era superior ou igual a 70bpm. Qualquer tentativa de definir o valor de FC para o qual o risco cardiovascular é maior mostra-se complicada, além da variabilidade individual encontrada, outros factores relacionam-se intimamente<sup>(6)</sup>.

À semelhança de outros resultados<sup>(7)</sup>, o grupo B incluiu um maior número de doentes do sexo feminino. Framingham<sup>(5)</sup> já havia demonstrado que em indivíduos sem patologia cardiovascular, as mulheres tendem a ter uma FC de repouso superior em 3bpm, quando ajustada à idade.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em termos de idade. A relação entre a FC e a idade ainda não está bem estabelecida e os resultados encontrados em outras séries publicadas são contraditórios<sup>(5,15,16)</sup>.

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>(2)</sup> a causa isquémica é a principal etiologia da IC. A doença coronária é responsável por 70% dos casos, seguida pelas miocardiopatias (10%) e as valvulopatias (10%). Contrariamente ao expectável, a etiologia não isquémica foi mais prevalente na nossa população, situação já registada em outros resultados desta Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada<sup>(17)</sup>. À luz da fisiopatologia, a FC é determinante do trabalho e do consumo de oxigénio pelo miocárdio. O seu aumento dita maiores necessidades energéticas para fenómenos de acoplamento excitação-contracção, enquanto reduz o tempo de perfusão coronária por encurtamento do tempo de diástole. O efeito inotrópico positivo que acompanha o aumento da FC em condições fisiológicas, traduz-se na IC numa perda de função contráctil pelo miocárdio<sup>(18)</sup>. Concomitantemente, favorece a progressão da doença aterosclerótica, a ruptura de placas previamente existentes e o espessamento da parede arterial<sup>(11)</sup>. Os mecanismos descritos facilitam a ocorrência de eventos isquémicos e o desequilíbrio que ocorre entre as necessidades metabólicas acrescidas e a falha no suprimento de oxigénio culmina na deterioração da função ventricular.

O choque cardiogénico e o edema agudo do pulmão destacam-se por reunirem um maior número de casos no grupo B, com diferença estatisticamente significativa. Ambas as formas são severas e representam um maior compromisso prognóstico ao associarem elevadas taxas de mortalidade<sup>(19)</sup>.

À semelhança de outros estudos<sup>(4,7)</sup>, o grupo com FC mais elevada ( $\geq 70$ bpm) reuniu um maior número de dislipidémicos, hipertensos e fumadores, mas contrariamente ao esperado um menor número de diabéticos. A literatura<sup>(9)</sup> refere que uma FC aumentada

em dislipidémicos e diabéticos, tal como em insuficientes cardíacos, pode ser relacionada com o estado de hiperactividade simpática encontrada nestes doentes, em conjunto com uma disfunção dos mecanismos reflexos (reflexo barorreceptor e reflexo cardiopulmonar). Segundo alguns investigadores a alteração autonómica descrita também é encontrada em fumadores<sup>(20)</sup> e hipertensos<sup>(21)</sup>, que tendem a registar valores mais elevados de FC de repouso.

Relativamente aos parâmetros laboratoriais, os valores de creatinina, BNP e hemoglobina foram estatisticamente superiores nos doentes do grupo B. Mais uma vez, o desgaste e o stress mecânico do miocárdio<sup>(2)</sup> são explicativos da diferença entre os valores de BNP na nossa população geral. A relação entre a função renal e a FC encontra-se pouco estudada, mas recentemente, Brotman e seus colaboradores<sup>(22)</sup> apontam a desregulação do sistema autónomo presente na insuficiência cardíaca, como possível factor favorecedor do desenvolvimento de doença renal. No futuro, estudos sobre os mecanismos envolvidos serão necessários. As diferenças obtidas nos valores de hemoglobina na admissão entre os dois grupos são pouco fundamentadas e múltiplos factores impossibilitam uma relação independente entre as duas variáveis. É sabido que estados de anemia se repercutem num aumento da FC, por compromisso do transporte de oxigénio tecidual, pela baixa de hemoglobina, mas a relação inversa é pouco conhecida.

A FEVE, um dos mais importantes preditores independentes de prognóstico, não registou diferenças significativas entre os grupos.

A terapêutica farmacológica instituída e com impacto na sobrevida não demonstrou diferenças significativas entre os dois grupos. Não obstante, o grupo de  $FC \geq 70$ bpm apresentou pior prognóstico durante o seguimento clínico realizado, registando maior mortalidade, transplantação e reinternamentos.

Os resultados do presente estudo, vêm consolidar a importância da avaliação da FC e a informação prognóstica que a acompanha. As séries já publicadas revelam um aumento contínuo do risco cardiovascular com a FC não sendo possível determinar um valor óptimo, que se existir, é influenciado pela variabilidade individual e demográfica, assim como pelos factores condicionantes da FC.

Na actualidade, SHIFT<sup>(23)</sup> e BEAUTIFUL<sup>(24)</sup> apontam a ivabradina, um inibidor específico da corrente  $I_f$  do nóculo sinusal, como promissora arma terapêutica. A sua capacidade de redução selectiva da FC, não influenciando a condução cardíaca nem a contractilidade do miocárdio, associa uma boa tolerabilidade pelos doentes e um reduzido número de efeitos adversos (apenas 1% de doentes excluídos do estudo SHIFT por bradicardia sintomática, tendo em conta que 89% dos doentes se encontravam medicados com beta-bloqueantes). As evidências recomendam a associação da ivabradina à terapêutica-padrão da IC com o objectivo de melhorar a função ventricular e reduzir o risco cardiovascular pela redução combinada de mortalidade cardiovascular e reinternamento por IC. De acordo com o estudo SHIFT<sup>(23)</sup> a sua utilização ainda não é generalizada, encontrando-se apenas indicada para pacientes em ritmo sinusal, com FC  $\geq 70$ bpm, com disfunção sistólica e medicados com IECA ou ARA II associado a BB em doses máximas toleradas. Aguarda-se ainda este ano as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia para a utilização da ivabradina na insuficiência cardíaca.

## CONCLUSÃO

O presente estudo veio reforçar o que já havia sido demonstrado por outras séries publicadas: existe uma relação desfavorável entre o aumento da FC em repouso e o prognóstico da IC em termos de mortalidade e morbidade.

A FC em repouso deve ser cada vez mais valorizada como potencial factor de risco cardiovascular e alvo terapêutico da IC.

## LIMITAÇÕES

- Os doentes estudados são relativos a uma única unidade de tratamento de IC avançada.
- A dimensão da amostra é limitada
- Não poderemos excluir variáveis que não foram mensuradas capazes de influenciar os resultados obtidos.
- Não foi realizada uma avaliação relativa a potenciais preditores independentes de prognóstico na IC.
- São desconhecidas alterações da medicação durante o *follow-up* com possível impacto em termos de prognóstico.

## AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao Professor Doutor Lino Gonçalves e à Dr.<sup>a</sup> Maria de Fátima Saraiva pela orientação na realização do presente trabalho. Agradece ainda à Dr.<sup>a</sup> Bárbara Oliveiros pelas sugestões e orientações no âmbito da análise estatística.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):e2-e220.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933-989.
3. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150(11):784-794.
4. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9744):886-894.
5. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113(6):1489-1494.
6. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004;26(7-8):637-644.
7. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-2007.

8. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103(10):1428-1433.
9. Tavazzi L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure? *Eur Heart J Suppl* 2003;5(suppl G):G15-G18.
10. Hjalmarson Å. Heart rate: an independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 2007;9(suppl F):F3-F7.
11. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(9):823-830.
12. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82(5):1730-1736.
13. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162(20):2313-2321.
14. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):817-821.
15. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(8):791-799.
16. Umetani K, Singer DH, McCraty R, et al. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(3):593-601.

- 17.** Saraiva F, Martins H, Costa S, Franco F, Goncalves L, Providencia LA. Anemia: only a marker or an independent predictor of mortality in advanced heart failure? *Rev Port Cardiol* 2011;30(5):515-535.
- 18.** Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, et al. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994;15(2):164-170.
- 19.** Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27(22):2725-2736.
- 20.** Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, et al. A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc Res* 1996;31(4):633-639.
- 21.** Julius S, Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med* 2000;32(5):365-370.
- 22.** Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(9):1560-1570.
- 23.** Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-885.
- 24.** Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807-816.