

A Importância do Controle das Comorbidades na ICFEP e como Elas Influenciam a Evolução da Doença

The Importance of Controlling Comorbidities in Hfpef and How They Influence Disease Evolution

Conrado Roberto Hoffmann Filho,¹ André R. Duraes,² Gilmar Sidnei Erzinger³

Hospital Regional Hans Dieter Schmidt – Cardiologia,¹ Joinville, SC – Brasil

Universidade Federal da Bahia,² Salvador, BA – Brasil

Universidade da Região de Joinville (Univille),³ Joinville, SC – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença com alta morbimortalidade no Brasil e no mundo, sendo que a IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) corresponde a mais da metade dos casos dessa doença. As opções de tratamentos farmacológicos eficazes para ICFEP são escassas, com desfechos ruins e mortalidade anual de 10 a 30%. A mortalidade por causas não cardiovasculares é alta, fato esperado em virtude do elevado número de comorbidades¹ (Figura 1). O diagnóstico sindrômico é composto por diversas etiologias e doenças, cada uma com um tratamento específico, mas com pontos em comum no que tange à maneira da apresentação clínica.

Foi proposta uma abordagem baseada nos diferentes fenótipos da doença, que compõe múltiplas situações representadas pelo grupo de pacientes da ICFEP. Cada fenótipo é dependente da presença em diferentes apresentações de gravidade das comorbidades, o que torna o diagnóstico clínico definitivo de ICFEP um desafio para o cardiologista clínico. Escores diagnósticos com modelos probabilísticos foram desenvolvidos para facilitar o diagnóstico dessa patologia, utilizando-se variáveis clínicas, ecocardiográficas e de biomarcadores, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e a porção N-terminal do BNP (NT-proBNP). Um detalhamento maior do diagnóstico foge do escopo deste artigo.

As principais comorbidades presentes na ICFEP são hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, diabetes melito (DM), fibrilação atrial (FA), doença renal crônica (DRC), anemia, doença arterial coronariana (DAC) macro e microvascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e apneia obstrutiva do sono (AOS), entre outras. Essa população ainda é composta de pacientes idosos e com maior índice de fragilidade. Apesar de as comorbidades serem semelhantes entre estes indivíduos com e sem ICFEP, aqueles com a doença apresentam mais sintomas, como aptidão cardiorrespiratória reduzida e maior índice de obesidade. Um dos sintomas mais comuns da ICFEP é a dispneia ao esforço.

Palavras-chave

Comorbidade; Insuficiência Cardíaca; Hipertensão.

Correspondência: Conrado Roberto Hoffmann Filho •

Hospital Regional Hans Dieter Schmidt – Cardiologia - Rua Blumenau, 294, CEP 89204-250, Joinville, SC - Brasil

E-mail: conrado@coranus.com.br

Artigo recebido em 30/08/2022, revisado em 13/09/2022, aceito 13/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220070>

Todavia, sintomas de baixa tolerância ao esforço são comuns em idosos e podem refletir alterações fisiológicas normais relacionadas ao envelhecimento ou estarem correlacionados a etiologias não cardíacas. Pacientes com ICFEP comumente apresentam baixa qualidade de vida, aumento na frequência de internações e aumento da mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares. Em relação ao tratamento medicamentoso, a prioridade é tentar tratar as comorbidades presentes com terapias efetivas, que incluem inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da aldosterona, diuréticos para reduzir a congestão e, mais recentemente, os antagonistas do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Apesar dos tratamentos, as taxas de reinternação hospitalar podem chegar a 20% em 30 dias e até 50% em 1 ano.

No tratamento das comorbidades específicas, devemos lembrar da interação delas com a ICFEP e seu tratamento. A mais frequente dessas comorbidades é a HAS, que está intimamente envolvida com o desenvolvimento e a progressão da ICFEP. Ocorrem alterações na parede ventricular, na rigidez passiva, no acoplamento ventricular arterial, na resposta cronotrópica e na reserva sistólica.² O tratamento da HAS é uma pedra angular do tratamento dessa patologia, estando relacionada a regressão da hipertrofia ventricular esquerda e melhoria da função diastólica. Infelizmente, nenhuma das terapias utilizadas para a redução da pressão arterial resultou em redução de mortalidade na ICFEP.

A DPOC está presente 4,5 vezes mais na ICFEP do que em controles pareados para idade. Pacientes com DPOC apresentam sintomas piores e um número maior de desfechos fatais e não fatais de forma independente.³ A proporção de DPOC em pacientes com IC é de aproximadamente 20%, e o reverso é idêntico. Vale ressaltar que o tratamento adequado de uma patologia reduz a morbimortalidade da outra.

A isquemia miocárdica causa disfunção sistólica e diastólica, participando da fisiopatologia de ICFEP. Em um estudo de pacientes com ICFEP, a maioria apresentava doença coronariana crônica epicárdica e, entre os restantes, mais de 80% apresentavam doença de microcirculação, ressaltando a alta carga de DAC não reconhecida na ICFEP. Resultados do estudo *Prevalence of Microvascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection* (PROMIS-HFPEF) evidenciaram alta prevalência de disfunção microvascular em pacientes com ICFEP.⁴ A isquemia miocárdica sem doença arterial coronariana obstrutiva em mulheres aumenta o risco de eventos cardiovasculares maiores.⁵ Estudos observacionais em indivíduos com disfunção microvascular demonstraram

Ponto de Vista

que, em acompanhamento longo, os desfechos são marcados por internações por ICFCP.

Nos idosos, a principal manifestação clínica da ICFCP é a intolerância ao exercício, habitualmente de causa multifatorial, em que diversas comorbidades agem conjuntamente para o desencadeamento do quadro clínico.⁶

A hipertensão pulmonar é uma condição muito prevalente na ICFCP, ainda sem um tratamento adequado. Percebeu-se que o remodelamento vascular pulmonar na ICFCP de grau avançado é muito semelhante ao da hipertensão arterial pulmonar.⁷ As duas doenças parecem iniciar em nível periférico nos territórios vasculares sistêmicos e pulmonares. No território sistêmico, por redução da disponibilidade de óxido nítrico (NO); na vasculatura pulmonar, o aumento de pressão resulta em vasoconstrição e redução de complacência mediada pela redução do monofosfato de guanosina cíclico.⁸

A anemia ocorre em cerca de 50% dos pacientes com IC, e os níveis mais baixos de hemoglobina estão associados de forma independente com a diminuição de capacidade física, com consequente piora de qualidade de vida e aumento de desfechos adversos. No estudo *Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure* (RELAX), pacientes com anemia e ICFCP apresentaram valores elevados de biomarcadores (NT-proBNP), aumento do estresse oxidativo e elevação de marcadores de necrose. Deficiência de ferro e valores baixos de ferritina foram associados com disfunção sistólica mais grave do ventrículo esquerdo.⁹

A AOS induzida por hipoxia causa estimulação do sistema nervoso simpático e do SRAA, resultante de alteração e estresse oxidativo, com manutenção de um estado inflamatório sistêmico.¹⁰ A via final do processo consiste na alteração do colágeno e da titina miocárdica, com desenvolvimento de fibrose e enrijecimento miocárdicos, levando à progressão da ICFCP. O tratamento da AOS obteve melhora em alguns desfechos substitutos, porém sem melhora em desfechos duros.¹¹

Cerca de 65% de pacientes com ICFCP apresentam FA, sendo que ambas as condições compartilham fatores de risco semelhantes. A piora da disfunção ventricular esquerda é seguida por remodelamento e fibrose do átrio esquerdo, aumentando o substrato arritmogênico.¹² De maneira peculiar, os fatores de risco para ICFCP são idênticos aos desencadeadores do substrato para arritmias. A fibrilação atrial aumenta o risco de reinternação por ICFCP.¹³

A obesidade é uma entidade muito prevalente na população com ICFCP. No estudo *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (I-PRESERVE), cerca de 83% dos pacientes tinham sobrepeso ou obesidade. Os mecanismos propostos nos pacientes obesos incluem inflamação sistêmica, retenção de sódio, alterações neuro-hormonais e hipertensão pulmonar. O diagnóstico adequado de ICFCP em obesos euolêmicos com dispneia inexplicada é difícil, principalmente porque, nesse grupo, os valores de peptídeos natriuréticos podem estar baixos e a janela ecocardiográfica pode ser de má qualidade técnica.

O paradoxo de a obesidade levar à redução do risco de eventos adversos é discutível¹⁴ e poderia ser mais bem

avaliado se fosse utilizada a circunferência abdominal, que é um marcador mais direto de adiposidade central, no lugar do índice de massa corporal na ICFCP com obesidade.

O DM apresenta-se como uma comorbidade de alta prevalência, acometendo 45% dos pacientes com ICFCP. Habitualmente, esse grupo de pacientes apresenta mais congestão e pior função renal, com resposta inadequada aos diuréticos, elevação de marcadores inflamatórios e aumento de taxa de readmissão em 30 dias. Novos estudos em DM e ICFCP têm mostrado resultados importante em desfechos duros, principalmente com a utilização dos antagonistas de SGLT2.¹⁵

A disfunção renal pode desencadear ICFCP. Cerca de 50% dos pacientes com ICFCP tem DRC. Em uma população com DRC, o nível de função diastólica está prejudicado em comparação aos pacientes sem DRC. Foi realizada uma metanálise com mais de 1 milhão de pacientes com IC estabelecida, na qual a mortalidade foi maior entre os pacientes com ICFCP e DRC do que entre os pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e DRC. O reverso também é verdadeiro: o aumento de pressões de enchimento e a redução do débito cardíaco aumentam a pressão venosa central, levando à redução do fluxo renal e consequente piora da função renal.¹⁶ Com os bons resultados dos estudos de SGLT2, com melhora de função renal e IC, surge no horizonte a possibilidade de um tratamento conjunto dessas patologias tão deletérias para as populações em questão.

A falta de diagnóstico da ICFCP está relacionada à falta de conhecimento, a dúvidas quanto à sua fisiopatologia e ao seu tratamento e a critérios diagnósticos mais específicos. O entendimento das reais bases fisiopatológicas da doença, com foco na otimização do tratamento das comorbidades, deve melhorar significativamente o desfecho da doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hoffmann Filho CR, Duraes AR, Erzinger GS.

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 tese de doutorado de Conrado Roberto Hoffmann Filho pela Universidade da Região de Joinville.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

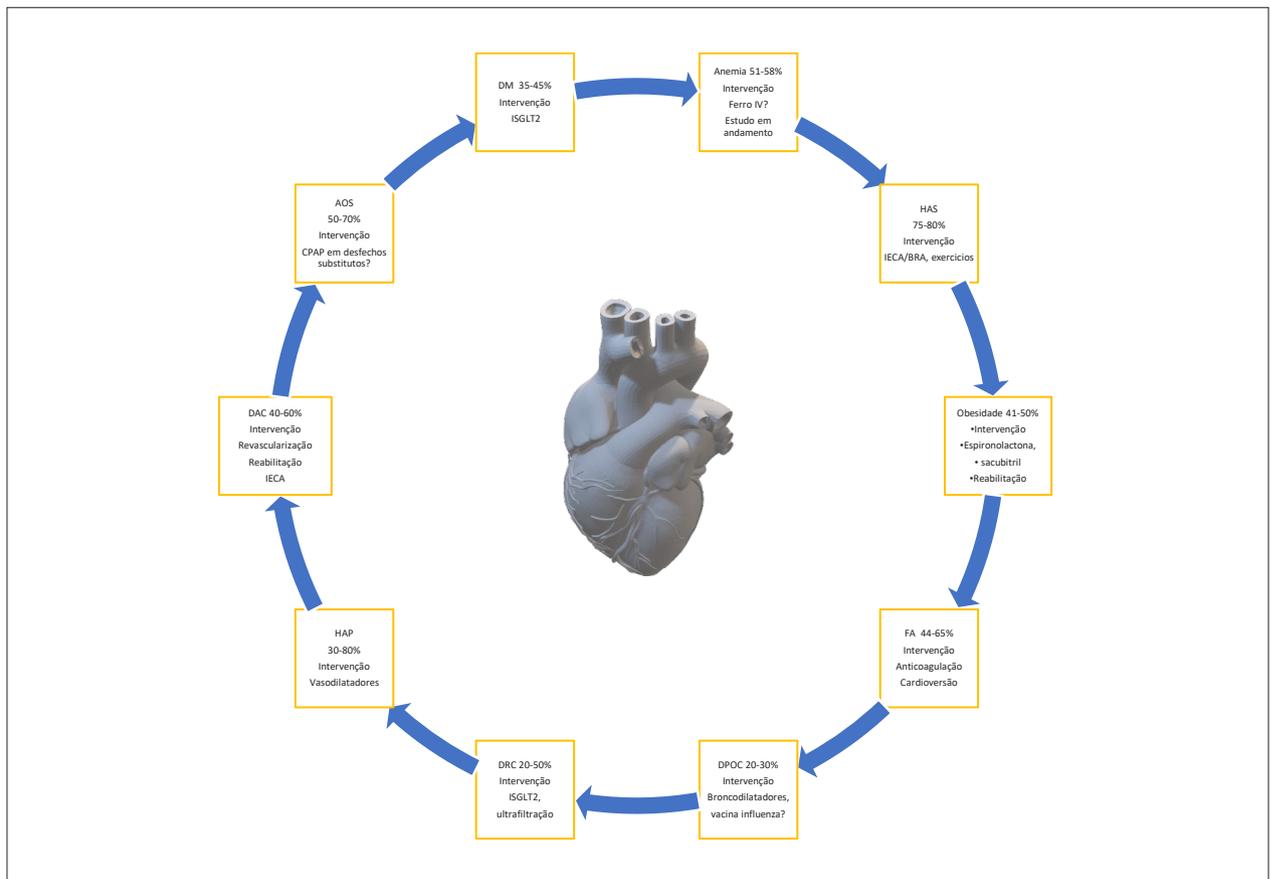


Figura 1 - Relação de comorbidades com ICPEP, percentuais e principais intervenções. AOS: apneia obstrutiva do sono; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes melito; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ISGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2.

Referências

- Deichl A, Wachter R, Edelmann F. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. Epub 2022 Aug 8.
- Tam MC, Lee R, Cascino TM, Konerman MC, Hummel SL. Current Perspectives on Systemic Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Vol. 19, *Current Hypertension Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
- Mooney L, Hawkins NM, Jhund PS, Redfield MM, Vaduganathan M, Desai AS, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from paragon-hf. *J Am Diet Assoc*. 2021 Dec;10(23):
- Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018 1;39:3439-50.
- Aldiwani H, Nelson MD, Sharif B, Wei J, Samuel TJ, Suppogu N, et al. Reduced myocardial perfusion is common among subjects with ischemia and no obstructive coronary artery disease and heart failure with preserved ejection fraction: a report from the WISE-CVD continuation study. *Vessel Plus*. 2022; 6:16 AM.
- Duque ER, Briasoulis A, Alvarez PA. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. Vol. 16, *Journal of Geriatric Cardiology. Science*, 193 (2019), pp. 421-8.
- Inampudi C, Silverman D, Simon MA, Leary PJ, Sharma K, Houston BA, et al. Pulmonary Hypertension in the Context of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Vol. 160, No. Elsevier & Saunders; 2021. p. 2232-46.
- Ruocco G, Gavazzi A, Gonnelli S, Palazzuoli A. Pulmonary arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: Are they so discordant? Vol. 10, *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. AME Publishing Company; 2020. p. 534-45.
- Xia H, Shen H, Cha W, Lu Q. The Prognostic Significance of Anemia in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Studies From the Last Decade. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 May; 13(8):
- Sanderson JE, Fang F, Lu M, Ma CY, Wei YX. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction. *Heart*. CABI Publishing; 2020.
- Gupta N, Agrawal S, Goel AD, Ish P, Chakrabarti S, Suri JC. Profile of sleep disordered breathing in heart failure with preserved ejection fraction. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020; 9:904.
- Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. Vol. 7, No. *Heart Failure Elsevier & Saunders*; 2019. p. 447-56.
- Yang E, Vaishnav J, Song E, Lee J, Schulman S, Calkins H, et al. Atrial fibrillation is an independent risk factor for heart failure hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2022 Jun; 42(16):

Ponto de Vista

-
14. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: a paradox or something else? Vol. 24, Heart Failure Reviews. Springer New York LLC; 2019. p. 379–85.
 15. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-PRESERVED (NCT03057951) Circulation. 2021 Oct 19;144(16):1284-94.
 16. Ananthram MG, Gottlieb SS. as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 17, Heart Failure Clinics. Elsevier & Saunders; 2021. p. 357-67.



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