

Tese de Doutorado

CAUSAS E PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES QUE  
INTERNAM COM OU POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM  
HOSPITAL TERCIÁRIO NO BRASIL

André Wajner

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**  
**CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

Causas e preditores de mortalidade em pacientes que internam com ou por  
insuficiência cardíaca em hospital terciário no Brasil

André Wajner

Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde

*Tese submetida como requisito para obtenção  
do grau de Doutor ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde, Área de  
Concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre  
2017

CIP - Catalogação na Publicação

Wajner, Andre

Causas e preditores de mortalidade em pacientes que internam com ou por insuficiência cardíaca em hospital terciário no Brasil / Andre Wajner. -- 2017. 98 f.

Orientador: Luis Eduardo Paim Rohde.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Mortalidade. 2. insuficiência cardíaca. 3. doenças cardiovasculares. 4. hospitalização. I. Eduardo Paim Rohde, Luis, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Airton Tetelbom Stein (UFCSPA)

Prof. Dr. Andreia Biolo (UFRGS)

Prof. Dr. Luiz Claudio Danzmann (ULBRA)

## AGRADECIMENTOS

Ao grupo de pesquisa formado há alguns anos no Serviço de Medicina Interna do Hospital Conceição, que participou ativamente da realização desta pesquisa liderada pelo Dr. Eduardo de Oliveira Fernandes, sendo composta por diversos residentes desse serviço e à equipe de Tecnologia de Informação do Grupo Hospitalar Conceição gerenciada pelo Sr. Marco Antônio Fisch. Merecem uma menção particular o Dr. Marcio Spagnol e a Dra. Lana Catani, que, no passado, foram preceptorados por mim e, hoje, além de serem colegas de trabalho muito competentes, me auxiliaram com as atividades assistenciais, para que eu conseguisse me dedicar à finalização da minha tese de doutorado.

À Vânia Naomi Hirakata e Virgílio Olsen pelo auxílio na análise estatística.

Aos meus sócios, Dr. Fernando Waldemar e Dr. José Augusto Pellegrini, por toda a parceria e entendimento da minha situação profissional nesse ano de 2017.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Carisi Polanczyk, minha orientadora de mestrado e pessoa que me estimulou a seguir minha vida acadêmica, sendo grande influenciadora para a realização do doutorado na mesma linha de pesquisa no Hospital Conceição. Merece agradecimento especial o Prof. Dr. Luis Rohde, que, com grande contribuição acadêmica, me ajudou a avançar profissionalmente na área de pesquisa, sempre dando apoio técnico e estimulando minha independência intelectual. Já o acompanho desde o ambulatório de insuficiência cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, quando estava no meio da minha graduação no ano 2000, sendo grande influenciador da minha decisão de seguir na área de assistência clínica aos pacientes hospitalizados.

Aos meus sogros, Dulce Helena da Fonte Pithan e Luiz Antonio Roggia Pithan, por todo o suporte que têm nos dado no cuidado dos guris nessa minha ausência parcial nos últimos meses.

Ao meu pai, Dr. Moacir Wajner, por ser um exemplo de pai e pesquisador, conseguindo conciliar tão bem essas duas atividades e sendo grande influenciador para minha decisão de seguir em frente nesse difícil caminho de pós-graduação.

À minha mãe, Eng. Susana Elisa Berno, pelo amor incondicional de mãe, por ser minha maior incentivadora e pelo maior exemplo que poderia me dar, que é o respeito e o carinho por todos que nos rodeiam.

Ao meu irmão, Alessandro Wajner, mestre e doutor há muitos anos, mesmo sendo o irmão mais novo, uma pessoa com quem sei que posso contar a qualquer hora, em qualquer circunstância e por qualquer motivo.

À minha esposa, Dra. Carolina da Fonte Pithan, pelo nosso amor e cumplicidade, pela sinceridade e transparência, por me dar os maiores presentes da minha vida, que são os nossos filhos, por sempre me dar suporte nas diferentes fases da vida e pelo exemplo de retidão e caráter.

Aos meus filhos, Artur Pithan Wajner e Gabriel Pithan Wajner. Comecei o doutorado em março de 2013 sem conhecer vocês, acabo o doutorado tendo dois felizes e lindos guris. Vocês me mostraram o real motivo da vida, sou abençoado por ver vocês crescerem alegres, fortes e saudáveis e pelo imenso amor e paz que trazem ao meu coração.

*Sonhar é acordar-se para dentro.*

Mário Quintana

*O primeiro dever da inteligência é desconfiar dela mesma.*

Albert Einstein

*A arte de viver consiste em tirar o maior bem do maior mal.*

Machado de Assis

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS	9
RESUMO	10
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Epidemiologia da insuficiência cardíaca	13
2.2 Diferenças regionais	13
2.3 Insuficiência cardíaca aguda descompensada <i>versus</i> insuficiência cardíaca não descompensada	15
2.4 Preditores de risco e causas de morte hospitalar e pós-hospitalar	17
3 JUSTIFICATIVA	22
4 OBJETIVOS PRINCIPAIS	24
4.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	24
5 REFERÊNCIAS	25
6 ARTIGO 1	30
7 ARTIGO 2	57
8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	95



## **LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS**

ADHERE: The Acute Decompensated Heart Failure National Registry

AVC: Acidente Vascular Cerebral

BRA: Bloqueador do Receptor de Angiotensina II

BREATHE: I Brazilian Registry of Heart Failure

CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

CID: Código de Doença Internacional

CORONA: The Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EVEREST: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan

FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo

HC: Hospital Nossa Senhora da Conceição

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HR: Hazard Ratio

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

IC: Insuficiência Cardíaca

ICAD: Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada

ICND: Insuficiência Cardíaca não Descompensada

IECA/BRA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina e/ou Bloqueador do Receptor de Angiotensina II

IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IIQ: Intervalo Interquartil

JAMA: Journal of the American Medical Association

MGH: Massachusetts General Hospital

OR: Odds Ratio

SCA: Síndrome Coronariana Aguda

SUS: Sistema Único de Saúde

Thai ADHERE: Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry

## **RESUMO**

Objetivo: Comparar, em hospital brasileiro, preditores e causas de morte em pacientes que internam por insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) versus pacientes com insuficiência cardíaca (IC) que internam por outros motivos (ICND). Método: Coorte prospectiva de pacientes internados com diagnóstico de IC identificado pelo escore de Charlson, com acompanhamento mediano de 46 meses. Resultados: Avaliamos 2.056 pacientes (17,6% óbitos no hospital e 38,7% óbitos após alta). Houve mais óbitos por causa cardiovascular no grupo ICAD (principalmente IC) e por doença não cardiovascular no grupo ICND. Não houve diferença de sobrevida pós-alta entre os grupos. O escore de Charlson e a idade foram preditores independentes de morte comum tanto no ambiente hospitalar como extra-hospitalar. Conclusão: A identificação de pacientes de alto risco, independente do motivo da internação, é fundamental para se criar modelos prognósticos e assistenciais. Sugere-se pesquisar causas de óbito e populações variadas para diminuir sua morbimortalidade.

Palavras-chave: Mortalidade, insuficiência cardíaca, doenças cardiovasculares, hospitalização.

## 1 INTRODUÇÃO

Apesar do declínio de inúmeras doenças cardiovasculares, observa-se estabilidade ou aumento da prevalência da insuficiência cardíaca (IC) no mundo e no Brasil, o que provavelmente decorre do envelhecimento populacional associado a um aumento de sobrevida em pacientes com doenças cardiovasculares (1). Mesmo com o grande progresso no seu tratamento, a IC permanece como uma das principais causas de hospitalização em vários países, estando associada a elevadas taxas de reinternação, morbimortalidade e custos (2, 3). Apesar da otimização da terapia, estima-se uma mortalidade de 40% em 4 anos (4), com redução da qualidade de vida e do prognóstico quando comparada, por exemplo, com diversas neoplasias (2).

Estudos observacionais realizados em vários países têm demonstrado que, após uma hospitalização por descompensação da IC, ocorrem mudanças significativas na história natural da síndrome, implicando elevado risco de readmissão e morte (5-7). Esses dados já foram parcialmente reproduzidos em estudos no Brasil e são observados nas estatísticas do sistema público brasileiro (2, 8). A recente publicação dos resultados iniciais do Registro BREATHE (I Brazilian Registry of Heart Failure), que incluiu 52 centros do Brasil, demonstra claramente o grande impacto da síndrome, com mortalidade intra-hospitalar de 12,6% (9). Em diversas pesquisas, constatou-se que o risco de morte é maior imediatamente após a alta em pacientes que internam por insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD). O risco de morte para pacientes com IC crônica que vivenciam uma hospitalização por ICAD pode aumentar em três vezes em comparação a quem nunca foi hospitalizado (10), apresentando um incremento de risco de seis vezes dentro do primeiro mês após a alta e até duas vezes em 2 anos após a hospitalização (10, 11).

Apesar da importância do Registro BREATHE para o Brasil, a maioria das coortes existentes sobre IC aguda descompensada foi realizada nos Estados Unidos ou na Europa, incluindo pacientes com um perfil clínico, etiológico, social e econômico diferente do perfil dos pacientes brasileiros (12). Diferenças regionais e continentais nos ensaios clínicos randomizados de pacientes com ICAD não foram bem estudadas (13). Assim, como os pacientes com ICAD constituem um grupo bem heterogêneo, a variação das características clínicas dos indivíduos pode ter um papel central nos desfechos clínicos estudados (13). Registros contemporâneos demonstram importantes diferenças entre as regiões e os continentes no que se refere a etiologia, severidade e

manejo da IC (14-19). No estudo EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan), por exemplo, a América do Sul (Brasil e Argentina) teve as maiores taxas de mortalidade geral (OR 1,42; IC 95%: 1,15-1,76) quando comparada com a América do Norte (13).

Além disso, no cenário de pacientes hospitalizados, um aspecto pouco explorado refere-se à evolução hospitalar e à pós-alta hospitalar de pacientes internados por ICAD em comparação ao prognóstico de pacientes internados por outras causas, mas que apresentam diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca não descompensada (ICND). É plausível especular que a presença de IC, mesmo esta não sendo a causa primária da internação, implique prognóstico reservado. Apesar da hospitalização por descompensação da IC ser uma variável importante relacionada à mortalidade, representa apenas menos de um terço das causas totais de internação (20, 21). Em uma das poucas pesquisas que avaliou pacientes com ICND, também foi observado um aumento de risco de morte no período imediato após a alta hospitalar, embora a magnitude de risco tenha sido menor do que na população com ICAD (10). Nesse contexto, ainda permanece de grande valia reconhecer fatores prognósticos e causas de óbito, visando a identificar pacientes que necessitam de monitoramento e tratamento mais intensivos (3).

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Epidemiologia da insuficiência cardíaca**

A IC é uma condição progressiva, com diferentes estágios clínicos, alcançando, em alguns casos, um estado de refratariedade terapêutica (22). Apesar do declínio de inúmeras outras doenças cardíacas, observa-se o progressivo aumento da prevalência de IC, o que reflete a alteração da característica populacional associada a um acréscimo de sobrevida relacionada a doenças cardiovasculares (23). Apesar da melhoria substancial do tratamento, a doença permanece com elevadas taxas de morbimortalidade, custos para a saúde e piora na qualidade de vida, sendo a principal causa de hospitalização nos Estados Unidos em pessoas acima de 65 anos (24). Segundo dados do Sistema de Saúde Público Brasileiro de 2016, a IC representa a maior causa cardiovascular de morbidade hospitalar, representando 19,1% das internações por doenças do aparelho circulatório e 12,2% do custo por hospitalizações por doença cardiovascular (8). Observamos ainda, de acordo com os dados do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS), que está havendo um progressivo e consistente aumento da taxa de mortalidade intra-hospitalar de pacientes com IC no Brasil, com um aumento da taxa de mortalidade em 34% quando comparamos a mortalidade de 2016 (11,02%) com a de 2008 (8,2%) (8).

### **2.2 Diferenças regionais**

Constatamos que a grande maioria das pesquisas clínicas ocorreu nos Estados Unidos e na Europa, com população basicamente de pacientes que internam por ICAD. Quando analisamos alguns dados epidemiológicos de países em desenvolvimento, observamos que existem algumas semelhanças com os países de primeiro mundo, como, por exemplo, um aumento progressivo de IC e das altas taxas de admissão hospitalar (13). Fonarow et al., em publicação no *Journal of the American Medical Association* (JAMA) com 5.791 indivíduos provenientes de 91 hospitais norte-americanos, descreveram, em um período de 60-90 dias após alta, uma mortalidade de 8,65% e um desfecho combinado de mortalidade/reospitalização de 36,2% (25). Em outra pesquisa realizada na Romênia com 13 hospitais e 3.224 pacientes com ICAD, houve uma taxa de mortalidade hospitalar por todas as causas de 7,7%, sendo que 64% destas ocorreram no primeiro dia de internação (26). No entanto, quando comparamos taxas de mortalidade em diferentes regiões geográficas, observamos, conforme descrito por

Mendez et al., uma maior prevalência de mortes hospitalares em países da América do Sul, seguido pela Europa Ocidental, Estados Unidos e Europa Oriental (23). Apesar de dados epidemiológicos semelhantes ou até mais preocupantes, poucas pesquisas foram realizadas com amostras que representassem pacientes da América Latina. Tais análises podem ser particularmente interessantes, tendo em vista que estratégias de manejo podem não ter a mesma eficácia e efetividade entre países com diferentes características clínicas, étnicas e econômicas. Sabemos que a organização do sistema de saúde brasileiro (escassas unidades de reabilitação para pacientes com doenças crônicas e limitação funcional significativa), características clínicas (maior índice de comorbidades nos nossos pacientes e maior gravidade de doenças de base) e aspectos culturais (baixo número de altas para pacientes terminais falecerem no seu domicílio) podem contribuir para uma maior taxa de mortalidade hospitalar. De fato, estudos em populações com IC em diferentes países têm demonstrado achados contraditórios (27, 28). Assim, seria importante avaliar se os resultados provenientes de ensaios clínicos realizados em outros contextos podem ser aplicados à população brasileira.

Rohde et al. publicaram um dos poucos artigos presentes na literatura comparando o quadro clínico, a qualidade do cuidado e os desfechos clínicos de uma população que internou por ICAD proveniente de um hospital universitário no Brasil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com um hospital universitário norte-americano, Massachusetts General Hospital (MGH). O MGH, apesar de apresentar menor uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) na alta (57% vs. 68%), possuía melhor desempenho dos demais indicadores, como maior prescrição de betabloqueador (37% vs. 10%), menor tempo de internação (5 dias vs. 11 dias) e menor taxa de mortalidade (2,4% vs. 13%) (6). Uma das maiores coortes de pacientes hospitalizados por IC, a ADHERE (The Acute Decompensated Heart Failure National Registry), realizou um subestudo de pacientes com IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\geq$  40%, com o objetivo de comparar o banco de dados norte-americano, composto por 26.358 pessoas, com o banco de dados internacional, composto por 4.206 pessoas de países da Ásia-Pacífico e da América Latina (Brasil e México). Os pacientes dos Estados Unidos eram mais velhos (77 anos vs. 71 anos) e com predominância do gênero feminino (61,8% vs. 54,7%). Os pacientes da coorte internacional tiveram uma mediana de internação maior (6 dias vs. 4 dias) e mortalidade ajustada semelhante. Entretanto, na coorte internacional, houve grande variação desses indicadores entre os diferentes países, tendo o Brasil a maior taxa de mortalidade de

8,5% e a maior mediana de tempo de internação de 10 dias (IIQ 4-19). Apesar deste ser um dos maiores estudos envolvendo países de outras regiões, a amostra da América Latina não tem poder estatístico, pois continha apenas 151 integrantes do Brasil e 33 do México. Esses achados têm importantes implicações, questionando-se a efetividade da generalização de condutas e resultados de pesquisas realizadas em contextos bastante diferentes da nossa realidade. Estimula-se que sejam realizados estudos com amostra mais representativa da população brasileira, a fim de analisar-se, de forma mais minuciosa, diferentes contextos e fatores como estrutura do sistema de saúde, aspectos culturais e socioeconômicos.

### **2.3 Insuficiência cardíaca aguda descompensada *versus* insuficiência cardíaca não descompensada**

Apesar de a hospitalização por descompensação da IC ser uma variável importante relacionada à mortalidade, ela representa apenas um terço das causas totais de internação (20, 21). No estudo CORONA (The Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), por exemplo, realizado com pacientes com IC crônica, 56% das hospitalizações ocorreram por causa não cardiovascular (29). Entretanto, a grande maioria dos estudos envolve exclusivamente pacientes com FEVE reduzida que internam por ICAD (3, 30). Assim, um aspecto pouco explorado no cenário de pacientes hospitalizados refere-se à evolução hospitalar e à pós-alta hospitalar de pacientes internados por ICAD comparadas ao prognóstico de pacientes internados por outras causas (ICND), mas que apresentam diagnóstico prévio de IC. É plausível especular que a presença de IC, mesmo esta não sendo a causa primária da internação, implique prognóstico reservado.

Alguns estudos, que compararam populações com IC, demonstraram que pacientes portadores de ICND não recebem os cuidados que sabidamente alteram o prognóstico da doença (31, 32, 33). Um dos poucos estudos que compara essas populações, realizado nos Estados Unidos, demonstrou que pacientes portadores de ICND não recebem, na mesma proporção que os que internam por IC aguda, os cuidados que sabidamente alteram o prognóstico da doença (28). Esse estudo avaliou 4.345 internações de pacientes com IC (39,6% com ICAD) e constatou que pacientes com ICND, quando comparados com pacientes que internaram por ICAD, tinham taxa 10% menor de prescrição de inibidor da enzima conversora de angiotensina e/ou bloqueador do receptor de angiotensina II (IECA/BRA) na alta hospitalar em pacientes

com disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (VE) e taxa 7% menor de avaliação da FEVE. No entanto, quando se avaliou o impacto dessas medidas, observou-se que a avaliação da FEVE e a prescrição de IECA/BRA na alta hospitalar foram associados com diminuição de mortalidade em 1 ano pós-alta (OR: 0,66; IC 95%: 0,51-0,85 e OR: 0,72; IC 95%: 0,54-0,96, respectivamente), não havendo diferença entre os grupos ICAD e ICND (34).

Também se destaca uma subanálise do Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program (20), que avaliou mortalidade em pacientes portadores de IC e dividiu os pacientes em três grupos: pacientes que não foram hospitalizados (37,1%); pacientes que foram hospitalizados por causas cardiovasculares (38,1%); e pacientes que foram hospitalizados por causas não cardiovasculares (24,9%). Na análise feita entre os grupos de pacientes que foram hospitalizados, a mortalidade em 30 dias foi maior no grupo de pacientes hospitalizados por causas cardiovasculares do que no grupo de pacientes hospitalizados por causas não cardiovasculares (90,4 vs. 55,9 por 100 pacientes-ano;  $p < 0,001$ ), com incidência de morte em 30 dias de hospitalização de 7,1% vs. 4,4%, respectivamente. Entretanto, a mortalidade total foi semelhante entre os grupos hospitalizados a longo prazo (17,8 vs. 16,5 por 100 pacientes-ano). Blecker et al. (31) também demonstram que houve taxa de mortalidade bem semelhante em 1 ano de seguimento (25,6% vs. 26,2%;  $p = 0,76$ ) para ICAD vs. ICND, respectivamente. De forma diferente, um estudo conduzido em 25 hospitais de Israel, com 2.302 pacientes com IC descompensada comparou pacientes com ICAD com pacientes que internaram por outros motivos, mas desenvolveram IC descompensada (32). Os pacientes com internação por diagnóstico secundário eram mais jovens e tinham menos comorbidades, exceto por cardiopatia isquêmica. Seu tempo mediano de internação foi maior em comparação com os pacientes com ICAD (6 dias (4-9) vs. 4 dias (3-7), respectivamente,  $p < 0,001$ ) e mortalidade maior (7,2% vs. 4,9%,  $p = 0,03$ ), com *hazard ratio* (HR) de 1,76 (IC 95%: 1,2-2,54;  $p = 0,003$ ) em relação à ICAD. Por outro lado, ao se analisar a mortalidade em 10 anos, observou-se inversão dessa estatística, com mais óbitos entre pacientes cuja causa primária da internação foi a própria IC com HR de 0,88 (IC 95%: 0,79-0,99;  $p = 0,04$ ). Por fim, mesmo no estudo EVEREST, que recrutou pacientes com FEVE  $< 40\%$  e que apresentava critérios de exclusão rígidos, com consequente seleção de população com poucas comorbidades, houve 40% de hospitalizações por causas não



cardiovasculares e aproximadamente 50% de reinternações não relacionadas à IC (13, 30).

## **2.4 Preditores de risco e causas de morte hospitalar e pós-hospitalar**

Sabe-se que a avaliação dos óbitos é um dos principais desfechos de relevância clínica de uma pesquisa, pois, diferentemente do risco de rehospitalização, é uma variável menos sujeita a variações de práticas médicas, fatores psicossociais ou fatores socioeconômicos entre diferentes hospitais ou regiões globais. O risco de morte também pode propiciar a melhor informação acerca do período imediato após a alta em pacientes com IC (3).

A análise dos preditores de óbito em pacientes com IC é mais conhecida em pacientes com ICAD, havendo poucas informações a esse respeito em pacientes com IC que internam por outros motivos. Além disso, como mencionado acima, a maioria das coortes e dos ensaios clínicos não representa de forma adequada os pacientes da América Latina. Pode-se supor, por consequência, que talvez alguns preditores tradicionais de morte para IC não se apliquem aos nossos pacientes ou que haja necessidade de buscarmos outros preditores além dos já estudados.

Há poucos trabalhos que utilizaram o escore de Charlson no contexto de IC. Em um estudo italiano, o escore de Charlson foi usado em pacientes com IC acompanhados por 12 anos, não havendo associação deste com pior prognóstico em idosos ( $\geq 65$  anos) (35). Em contrapartida, Oudejans et al., em uma população holandesa proveniente de casas geriátricas, demonstraram que esse foi o preditor de mortalidade de maior impacto em acompanhamento por 3 anos (36). Da mesma forma, em uma coorte histórica realizada no Canadá com 38.700 pacientes internados pela primeira vez por IC aguda, o escore de Charlson demonstrou ser um bom preditor de mortalidade em 30 dias e em 1 ano, com valores de 9,3% e 26%, respectivamente, com escore de Charlson de zero e 18,8% e 50,6% com escore  $\geq 3$  (37). Na Espanha, pacientes com IC internados em serviço de medicina interna apresentaram maior mortalidade com Charlson  $> 3$  em comparação a  $< 2$  (8,4% vs. 5,2%,  $p < 0,01$ ) (38).

Com relação à análise das causas de óbitos intra-hospitalares em pacientes com IC, encontramos poucas pesquisas na literatura científica. Em estudo com 18 instituições na Tailândia com pacientes que internaram por ICAD (Thai ADHERE) (39), houve 5,5% de óbitos intra-hospitalares, sendo aproximadamente 29% por infecção, 27% por IC e 13% por síndrome coronariana aguda (SCA). Um subestudo do

CHARM (20), avaliou taxa de mortalidade por diagnóstico primário de internação: nos pacientes que internaram por condições cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) (34,5 por 100 pacientes-ano); IC (28,6 por 100 pacientes-ano) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (25,6 por 100 pacientes-ano) foram os mais relevantes. Já, entre o grupo que não internou por doença cardiovascular, a taxa de morte foi maior por câncer (43,9 por 100 pacientes-ano), doença pulmonar (23,3 por 100 pacientes-ano) e doença renal (21,2 por 100 pacientes-ano). Entretanto, essa pesquisa não analisou as causas de óbito, também dificultando a comparação com nosso estudo. Não encontramos pesquisas que estudassem as causas de óbitos intra-hospitalares no grupo ICND.

Estudos observacionais em vários países têm demonstrado que, após uma hospitalização por descompensação da IC, ocorrem mudanças significativa na história natural da síndrome, implicando em elevado risco de readmissão e morte (5-7). Esses dados já foram parcialmente reproduzidos em estudos no Brasil e são observados nas estatísticas do sistema público brasileiro (2, 8). A recente publicação dos resultados iniciais do Registro BREATHE, que incluiu 52 centros do Brasil, demonstra claramente o grande impacto da síndrome, com mortalidade intra-hospitalar de 12,6% (9). Apesar da terapia disponível, a mortalidade e a rehospitalização em até 60-90 dias após a alta para pacientes com ICAD se aproxima de 15% e 30%, respectivamente, nos Estados Unidos. Esse período precoce pós-alta tem sido chamado de “fase vulnerável” e é responsável por um gasto de 30 bilhões de dólares anualmente nos Estados Unidos (41). Existem duas teorias acerca desse período imediato após a alta. Uma hipótese é de que a hospitalização é um evento único seguido por um estado tempo-dependente e transitório de vulnerabilidade biológica caracterizada por anormalidades neurohumorais e hemodinâmicas e lesão em órgão-alvo (3, 41). Outra teoria, mais relacionada com recente publicação do estudo EVEREST, refere que a fase de vulnerabilidade não se aplica a todos os pacientes. Altas taxas de eventos pós-alta parecem estar relacionadas a um subgrupo de pacientes de alto risco. A proporção de eventos tende a diminuir ao longo do tempo devido à morte dos pacientes mais graves ou à reinternação hospitalar destes, gerando um índice de hospitalização com um grupo de pacientes que está com menor risco de eventos pós-alta subsequentes. Essa pesquisa sustenta que o perfil de risco clínico individual dos pacientes, ao invés das alterações temporais relativas à hospitalização, é o principal determinante do risco de morte. Os autores sugerem que em vez focar em intervenções terapêuticas e preventivas para todos os pacientes hospitalizados no período precoce pós-alta, seria necessário implementar, visando a

diminuir a mortalidade total, medidas a mais longo prazo para os indivíduos com o maior risco de morte com base em avaliações periódicas e seriadas de risco, sem considerar somente as recentes hospitalizações (3).

Assim, em diversas pesquisas, constatou-se que o risco de morte é maior imediatamente após a alta em pacientes que internam por ICAD. O risco de morte para pacientes com IC crônica que vivenciam uma hospitalização por ICAD pode aumentar em três vezes em comparação a quem nunca foi hospitalizado (10), apresentando um incremento de risco de seis vezes dentro do primeiro mês após a alta e até duas vezes em 2 anos após a hospitalização (10, 11). Existem poucas pesquisas com pacientes com IC que internam por outros motivos. Em um estudo que avaliou pacientes com ICND, foi também observado um aumento de risco de morte no período imediato após a alta hospitalar, embora a magnitude de risco tenha sido menor do que na população com ICAD (10). Nessa mesma coorte, observou-se que não houve diferença de desfechos entre os grupos com FEVE < 40% ou FEVE > 40% ou entre diferentes regiões geográficas (10).

Escassos estudos analisaram o motivo de óbito dos pacientes após a alta hospitalar, apesar de sua prevalência ser bastante significativa. É plausível especular que pacientes que internam por IC tenham causas de óbito diferentes dos pacientes com IC que internam por outros motivos. Além disso, também é possível se especular que pacientes que tenham diferentes motivos de morte, apresentem diferentes preditores de óbito e, por conseguinte, necessitem de diferentes estratégias de manejo. Propõe-se a busca da individualização da abordagem terapêutica desses pacientes, visando a diminuir a mortalidade e a reinternação precoce.

Solomon et al. demonstraram que, quando se estratificou a população por motivo de óbito pós-alta hospitalar, observou-se que o risco de morte diminuía progressivamente à medida que o tempo pós-alta aumentava, tanto na população que faleceu por causas cardiovasculares como por outras causas, mas esse efeito era muito maior nos pacientes que faleceram por IC. Observou-se que o risco de morte era muito maior no primeiro mês pós-alta, sendo a IC e a SCA as causas de morte primordiais (10).

Na coorte do EVEREST, que randomizou 4.133 pacientes com FEVE  $\leq$  40% e IC descompensada, a taxa de mortalidade em 1 ano foi de 25,5%. A maior parte das mortes foi por causas cardiovasculares (86,8%), sendo morte por IC a causa mais prevalente (47,2%), seguida de SCA (30,0%) e causas não cardiovasculares (13,2%).

IAM (3,0%) e acidente vascular cerebral (2,6%) representaram uma pequena parcela dos óbitos. Houve 178 mortes (16,5%) no primeiro mês após a alta, enquanto que 112 (10,4%) mortes ocorreram no segundo mês e 790 (73,1%) após 60 dias. De todas as mortes por IC, 102 (23,0%) ocorreram no primeiro mês e 52 (11,7%) no segundo mês. De todas as mortes por SCA, 41 (14,6%) ocorreram no primeiro mês e 28 (10%) no segundo mês. Houve uma alta porcentagem de pacientes que faleceram após 60 dias pós-alta tanto por IC (65,2%) como por SCA (75,4%) (30).

Sabe-se que a avaliação de desfechos em período precoce após alta hospitalar serve também para se examinar o processo de cuidado hospitalar. Baseado nesse conceito, importante atenção tem sido dada à transição do cuidado, às medidas de qualidade assistencial na alta hospitalar e ao seguimento ambulatorial precoce. Entender a fisiopatologia e as falhas do sistema de saúde manifestados por desfechos ruins para os pacientes que internam com IC é vital para se poder desenvolver intervenções efetivas (41). No período imediato após a alta, os pacientes recebem novas e múltiplas terapias que podem contribuir para a polifarmácia, com conseqüente dificuldade de adesão. Além disso, comorbidades, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência renal, depressão e outras doenças pulmonares em pacientes com IC podem levar a internações preveníveis (30), fazendo com que talvez a priorização dos tratamentos para outras comorbidades importantes possa gerar diminuição de rehospitalização ou morte precoce (42). O risco de desfechos ruins em IC aumenta substancialmente com o aumento das condições crônicas (43). Com o aumento da complexidade das doenças, os pacientes recebem mais medicações, têm um número maior de médicos especialistas coassistindo e mais visitas ambulatoriais, contribuindo para o aumento dos custos e para maior chance de não complacência médica (43). Uma subanálise do EVEREST, por exemplo, estudou o efeito da DPOC, que correspondia à 10% da amostra (416 pacientes) em desfechos clínicos (43). Observou-se que esses pacientes tinham maior prevalência de comorbidades e recebiam as drogas que melhoram desfechos em IC (beta-bloqueador, IECA ou BRA e antagonista de aldosterona) em menor proporção. Na análise univariada, a DPOC foi associada a maior mortalidade por todas as causas (HR: 1,41; IC 95%: 1,18-1,67) e maior desfecho combinado de morte/reinternação por IC (HR: 1,29; IC 95%: 1,11-1,49). Após ajuste para potenciais confundidores, o risco permaneceu elevado, mas não foi estatisticamente significativo (43).

Essas observações devem gerar atenção para oportunidades de melhoria da qualidade assistencial e diminuição de custos associados ao cuidado com IC. Até o presente momento, a maioria das estratégias de manejo desses indivíduos enfatiza prioritariamente terapias médicas conforme diretrizes de IC e manejo agressivo de sintomas congestivos. Embora essas estratégias sejam de suma importância, esse foco intensivo em manejar uma única grave condição crônica pode desviar a atenção do tratamento das outras doenças que parecem não estar relacionadas à IC, mas afetam de forma importante os desfechos subsequentes (42). Sugere-se que a realização do manejo preconizado para IC de forma mais abrangente, tal como avaliação da FEVE, prescrições na alta hospitalar de IECA/BRA e beta-bloqueador, bem como uma abordagem que também priorize o manejo das comorbidades não cardiovasculares de forma adequada possam melhorar a sobrevivência de pacientes com IC independente da causa da hospitalização (31-33, 44). Nesse contexto, negligenciar inadvertidamente outras comorbidades médicas em pacientes com IC pode representar uma perda de oportunidade para reduzir as admissões hospitalares, melhorar o cuidado da IC e diminuir os custos globais com essa patologia (45).

Por fim, infelizmente, para pacientes com FEVE reduzida, não existe tratamento que reduza a morte ou a rehospitalização precoce além da otimização de terapias de acordo com os protocolos tradicionais de manejo de IC crônica. Além disso, não existem evidências para terapias direcionadas a pacientes com FEVE preservada. A ênfase continua sendo dada, em todo o mundo, aos manejos genéricos, empíricos e não testados que são, em sua maioria, inefetivos e de alto custo. Em uma era de recursos limitados e pressões econômicas, reconhecer e entender melhor todos os aspectos relacionados à “fase vulnerável” é crucial. Devemos redirecionar as iniciativas de qualidade do cuidado e as pesquisas para a fase pós-alta hospitalar, que parece ser a estratégia mais eficiente e custo-efetiva para lidar com a carga econômica e social que a IC gera (41). Assim, devemos focar esforços em pesquisas e iniciativas de melhoria da qualidade do cuidado, com o objetivo de identificar os pacientes de maior risco para reinternação e morte, entender as causas de óbitos imediatos e tardios pós-alta nos grupos de pacientes que internam com ICAD ou ICND e avaliar estratégias que diminuam tais desfechos nesses indivíduos (46).

### 3 JUSTIFICATIVA

A presente proposta tem como objetivo estudar características clínicas, indicadores hospitalares, causas e preditores de mortalidade no ambiente hospitalar e pós-hospitalar de pacientes com IC que internaram em hospital terciário público brasileiro. Pesquisas recentes demonstram importantes diferenças entre as regiões e os continentes no que se refere à etiologia, à severidade e ao manejo da IC (14-19). Diferenças regionais e continentais nos ensaios clínicos randomizados de pacientes com ICAD não foram bem estudadas (13). É importante ressaltar também que geralmente o próprio grupo de pacientes com ICAD é bastante heterogêneo, podendo existir relação entre a variação das características clínicas desses indivíduos com os desfechos clínicos estudados (13). Por outro lado, na América Latina, existem escassos estudos sobre os indicadores demográficos, hospitalares e assistenciais nessa população (6), bem como poucas informações a respeito do impacto gerado pela IC em termos de hospitalizações, custo, morbimortalidade e qualidade assistencial. Por fim, a IC representa a maior causa cardiovascular de morbimortalidade hospitalar no Brasil, apresentando um grande impacto tanto no sistema de saúde isoladamente quanto na sociedade brasileira e na economia em um âmbito geral (8).

Essa pesquisa ilustra mais adequadamente o pragmatismo de um sistema de saúde muito diferente da maioria dos países com uma prática médica pouco estudada, podendo elucidar informações relevantes do cuidado dos pacientes com IC. Assim, buscamos avaliar essa patologia no Hospital Conceição (HC), um hospital público terciário do sul do Brasil, responsável pelo atendimento de grande parte da população de Porto Alegre e região metropolitana do Rio Grande do Sul. Conta com 850 leitos e cerca de 26.000 internações clínico-cirúrgicas ao ano. Por não ser um hospital universitário, não realizar procedimentos de elevada complexidade (como transplantes) e ter como referência a hospitalização de pacientes quase que exclusivamente através de demanda espontânea via serviço de emergência, talvez esse hospital apresente uma amostra populacional mais semelhante à maioria dos hospitais públicos brasileiros terciários não vinculados a universidades.

Além disso, a maior parte das publicações avalia os pacientes portadores de IC que internam por descompensação aguda, identificados pelo diagnóstico principal de alta (12). No entanto, a literatura demonstra que a maioria dos pacientes com IC interna por outras causas e apresentam multimorbidades (20, 31-33, 47).

É sabido que o risco de morte é maior imediatamente após a alta em pacientes que internam por ICAD. Entretanto, praticamente não há estudos sobre essa associação na população que interna com ICND. Nossa pesquisa estuda essas duas populações de pacientes (ICAD vs. ICND), comparando seu perfil clínico, indicadores hospitalares, preditores de risco e causas de morte hospitalar e pós-hospitalar. Nesse contexto, ainda permanece de grande valia um melhor entendimento da relação entre hospitalização de pacientes com IC, preditores prognósticos e causas de óbito pós-alta, devido à sua potencial implicação no cuidado clínico e no atendimento continuado, bem como possibilidade de melhora de modelos prognósticos (3, 10). Enquanto medidas de qualidade do cuidado com IC são reportadas apenas nos pacientes internados por IC, algumas medidas parecem ser benéficas para todos os pacientes com IC, independentemente da causa de internação (12, 18, 19). Sugere-se que a realização do tratamento preconizado para IC de forma mais abrangente possa melhorar a sobrevivência de pacientes com IC, independentemente da causa da hospitalização (31-33, 44). Assim, através da identificação precoce de pacientes com alto risco ou do entendimento das causas de óbito no período imediato pós-alta, seria possível propor uma abordagem diferenciada no processo de alta e seguimento precoce ambulatorial e/ou domiciliar, envolvendo diferentes estratégias assistenciais.

## **4 OBJETIVOS PRINCIPAIS**

- a) Identificar os preditores e causas de mortalidade hospitalar em pacientes que internaram por ICAD em comparação àqueles que possuem IC e internaram por outras condições em hospital terciário público brasileiro (Artigo Original 1).
- b) Identificar os preditores e causas de mortalidade pós-alta hospitalar em pacientes que internaram por ICAD em comparação àqueles que possuem IC e internaram por outras condições em hospital terciário público brasileiro (Artigo Original 2).

### **4.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- a) Comparar mortalidade por causa cardiovascular e por causa não cardiovascular a curto e médio prazo de pacientes que internam por ICAD em comparação àqueles que possuem IC e internaram por outras condições em hospital terciário público brasileiro.
- b) Comparar curvas de sobrevida após alta hospitalar de pacientes que internam por ICAD estratificado por Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo em hospital terciário público brasileiro.
- c) Comparar curvas de sobrevida após alta hospitalar de pacientes que possuem IC e internaram por outras condições estratificado por Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo em hospital terciário público brasileiro.



## REFERÊNCIAS

1. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(3):235-41.
2. Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Hospital readmissions and death from Heart Failure - rates still alarming. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):335-41.
3. Cook TD, Greene SJ, Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Zea R, Swedberg K, et al. Temporal changes in postdischarge mortality risk after hospitalization for heart failure (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol.* 2016 Feb 15;117(4):611-6.
4. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(7):1133-44.
5. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
6. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, William Dec G, 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.
7. Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, Matsuda N, Hagiwara N, Heart Institute of Japan--Department of Cardiology I. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry. *Circ J.* 2008;72(12):2015-20.
8. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET). DATASUS-SUS [Internet]. [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.
9. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
10. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116:e1482-87.
11. Abrahamsson P, Swedberg K, Borer JS, Bohm M, Kober L, Komajda M, et al. Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:e885-91.

12. Bonow RO, Ganiats TG, Beam CT, Blake K, Casey DE, Jr., Goodlin SJ, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation*. 2012;125(19):2382-401.
13. Blair JE, Zannad F, Konstam MA, Cook T, Traver B, Burnett JC, Jr., et al. Continental differences in clinical characteristics, management, and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure results from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) program. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(20):1640-8.
14. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-63.
15. Gheorghiu M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217-26.
16. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, 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):2725-36.
17. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1207-15.
18. Perna ER, Barbagelata A, Grinfeld L, Garcia Ben M, Cimbaro Canella JP, Bayol PA, et al. Overview of acute decompensated heart failure in Argentina: lessons learned from 5 registries during the last decade. *Am Heart J*. 2006;151(1):84-91.
19. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(7):697-705.
20. Desai AS, Claggett B, Pfeffer MA, Bello N, Finn PV, Granger CB, et al. Influence of hospitalization for cardiovascular versus noncardiovascular reasons on subsequent mortality in patients with chronic heart failure across the spectrum of ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):895-902.

21. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154(2):260-6.
22. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Stud. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
23. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol.* 2001;80(2-3):213-9.
24. Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, L'Italien GJ, Eagle KA. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J.* 2004;147(1):74-8.
25. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA.* 2007;297(1):61-70.
26. Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, Ionescu DD, Capalneau R, Brukner I, et al. The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) registry. *Am Heart J.* 2011;162(1):142-53 e1.
27. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet.* 1994;344(8921):493-8.
28. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1995;333(2):77-82.
29. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248-61.
30. O'Connor CM, Miller AB, Blair JE, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J.* 2010;159(5):841-9 e1.

31. Blecker S, Agarwal SK, Chang PP, Rosamond WD, Casey DE, Kucharska-Newton A, et al. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):123-30.
32. Erez A, Klempfner R, Goldenberg I, Elis A. Short and long term survival following hospitalization with a primary versus non-primary diagnosis of acute heart failure. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6):420-4.
33. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695-702.
34. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, et al. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J*. 2010;160(2):308-14.
35. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Russo S, et al. Charlson Comorbidity Index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age Ageing*. 2009;38(6):734-40.
36. Oudejans I, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients. *J Card Fail*. 2012;18(1):47-52.
37. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-94.
38. Carrasco-Sanchez FJ, Rubio MIP, Moreno JMG, Garcia IV, Sanabria JÁ, Llave EP. Variables predictoras de mortalidad en pacientes ancianos hospitalizados por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. *MedClin (Barc)*. 2013;141(10):423–429.
39. Laothavorn P, Hengrussamee K, Kanjanavanit R, Moleerergpoom W, Laorakpongse D, Pachirat O, et al. Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai ADHERE). *CVD Prev Control*. 2010;5(3):89-95.
40. Pons F, Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Crespo E, Diez C, et al. Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(3):303-14.
41. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):220-9.

42. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(3):309-16.
43. Mentz RJ, Schmidt PH, Kwasny MJ, Ambrosy AP, O'Connor CM, Konstam MA, et al. The impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST Trial. *J Card Fail.* 2012;18(7):515-23.
44. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):25-35.
45. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J.* 1998;19(7):1063-9.
46. Vaduganathan M, Bonow RO, Gheorghiade M. Thirty-Day readmissions the clock is ticking. *JAMA.* 2013;309(4):345–46.
47. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1259-67.

## 6 ARTIGO 1

Wajner A, Zuchinali P, Olsen V, Polanczyk CA, Rohde LE. Causas e preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes que internam com ou por insuficiência cardíaca em hospital terciário no Brasil. Arq Bras Cardiol. 2017. No prelo.

### **Causas e preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes que internam com ou por insuficiência cardíaca em hospital terciário no Brasil**

*Causes and predictors of in-hospital mortality in patients admitted with or for heart failure at a tertiary hospital in Brazil*

**Título reduzido:** Causas e preditores de morte em pacientes com IC

**Palavras-chave:** Mortalidade hospitalar; insuficiência cardíaca; doenças cardiovasculares.

### **RESUMO**

**Fundamento:** Apesar da insuficiência cardíaca (IC) apresentar elevada morbimortalidade, são escassos os estudos na América Latina sobre causas e preditores de mortalidade intra-hospitalar. Desconhece-se, também, a evolução de pacientes com IC compensada hospitalizados por outros motivos.

**Objetivo:** Identificar causas e preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes que internam por IC aguda descompensada (ICAD), comparativamente aqueles que possuem IC e internam por outras condições (ICND).

**Materiais e métodos:** Coorte histórica de pacientes internados em um hospital público terciário no Brasil com diagnóstico de IC identificados pelo escore de comorbidade de Charlson (ECCharlson).

**Resultados:** Foram avaliados 2056 pacientes que internaram entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010 (51% homens; idade mediana de 71 anos; tempo de permanência de 15 dias). Ocorreram 17,6% de óbitos durante a internação (19% ICDA *versus* 17% ICND) , dos quais 58,4% por causa não cardiovascular (63,6% ICND *versus* 47,4% ICDA,  $p = 0,004$ ). As causas infecciosas foram responsáveis pela maior parte dos óbitos e apenas 21.6% das mortes foram atribuídas à IC. Os preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar foram semelhantes entre os grupos e incluíram: idade, tempo de permanência, potássio elevado, comorbidades clínicas e ECCharlson. A insuficiência renal foi o preditor de maior relevância em ambos grupos.

**Conclusão:** Pacientes internados com IC apresentam elevada mortalidade intra-hospitalar, independentemente do motivo primário de internação. Poucos óbitos são diretamente atribuídos à IC; idade, alteração renal e de potássio, tempo de permanência e carga de comorbidades foram preditores independentes de morte intra-hospitalar em hospital terciário brasileiro.

**Palavras-chave:** Mortalidade intra-hospitalar, insuficiência cardíaca, doenças cardiovasculares.

## INTRODUÇÃO

Apesar do declínio de inúmeras doenças cardiovasculares, observa-se estabilidade ou aumento da prevalência da insuficiência cardíaca (IC) no mundo e no Brasil, o que provavelmente decorre do envelhecimento populacional associado a um aumento de sobrevida em pacientes com doenças cardiovasculares.<sup>1</sup> Apesar do grande progresso no seu tratamento, a IC permanece como uma das principais causas de hospitalização em vários países, estando associada a elevadas taxas de morbimortalidade e de custos.<sup>2</sup> Mesmo com a otimização da terapia, estima-se uma

mortalidade de 40% em 4 anos,<sup>3</sup> com redução da qualidade de vida e do prognóstico quando comparada, por exemplo, com diversas neoplasias.<sup>2</sup>

Estudos observacionais em vários países têm demonstrado que, após uma hospitalização por descompensação da IC, ocorrem mudanças significativa na história natural da síndrome, implicando elevado risco de readmissão e morte.<sup>4-6</sup> Esses dados já foram parcialmente reproduzidos em estudos no Brasil e são observados nas estatísticas do sistema público brasileiro.<sup>2,7</sup> A recente publicação dos resultados iniciais do Registro BREATHE, que incluiu 52 centros do Brasil, demonstra claramente o grande impacto da síndrome, com mortalidade intra-hospitalar de 12%.<sup>8</sup>

Apesar da importância do Registro BREATHE para o Brasil, a maioria das coortes existentes sobre IC aguda descompensada foram realizadas nos Estados Unidos ou na Europa, incluindo pacientes com um perfil clínico, etiológico, social e econômico diferente do dos pacientes brasileiros.<sup>9</sup> Além disso, um aspecto pouco explorado no cenário de pacientes hospitalizados refere-se à evolução hospitalar e extra-hospitalar de pacientes internados por IC descompensada comparada ao prognóstico de pacientes internados por outras causas, mas que apresentam diagnóstico prévio de IC. É plausível especular que a presença de IC, mesmo esta não sendo a causa primária da internação, implique prognóstico reservado. Nesse contexto, ainda permanece de grande valia reconhecer preditores prognósticos, visando identificar pacientes que necessitam monitoramento e tratamento mais intensivos.<sup>10</sup> O objetivo do presente estudo é identificar os preditores e causas de mortalidade intra-hospitalar em pacientes internados por IC aguda descompensada em comparação àqueles que possuem IC e internam por outras condições em hospital terciário público brasileiro.



## MATERIAIS E MÉTODOS

### Local, delineamento e pacientes

Este estudo foi realizado em um hospital público de nível terciário de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, com aproximadamente 850 leitos. Trata-se de estudo de coorte prospectivo, no qual foram incluídos pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) que internaram em qualquer enfermaria ou unidade de tratamento intensivo (UTI) deste hospital e que tenham sido identificados como portadores de IC assinalada pelo médico assistente no escore de comorbidade de Charlson, ou simplesmente escore de Charlson, via prontuário eletrônico. Foram excluídos da análise pacientes pediátricos (idade  $< 18$  anos), com permanência apenas no setor de emergência (sem internar na enfermaria ou na UTI), com evasão hospitalar ou nota de alta informatizada indisponível.

No referido hospital, o escore de Charlson é preenchido pelo médico assistente no prontuário eletrônico de forma compulsória no momento da internação e na alta hospitalar. A falta de preenchimento impede a continuidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos ou a alta hospitalar. Embora tenha sido desenvolvido para prever risco em pacientes admitidos para procedimentos cirúrgicos eletivos, o escore de Charlson tem sido descrito como excelente ferramenta de uso hospitalar para predição clínica de mortalidade intra-hospitalar.<sup>11</sup> Trata-se de um escore composto de várias comorbidades que é amplamente utilizado para classificar a gravidade dos pacientes, sendo possível comparar-se a carga de doenças de pacientes de diferentes serviços médicos e hospitalares. As comorbidades que compõem o escore de Charlson são: infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e da aorta, doença cerebrovascular, demência, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença do tecido conjuntivo, doença ulcerosa, hepatopatia,

diabetes, doença renal moderada a grave (creatinina > 3,0 mg/dL), hemiplegia, linfoma/mieloma, leucemia/policitemia vera, tumor, AIDS e câncer metastático.<sup>12</sup>

### **Logística e coleta de dados**

Para fins de análise, pacientes que apresentaram múltiplas internações tiveram considerada apenas sua última hospitalização, para que fossem englobados todos os óbitos intra-hospitalares da amostra, evitando que pacientes mais graves e com múltiplas reinternações tivessem suas características analisadas múltiplas vezes e buscando preservar a independência dos dados. A coleta de dados foi realizada por médicos residentes de clínica médica através de uma revisão padronizada de prontuários eletrônicos, sendo criado um protocolo de coleta informatizado e totalmente integrado ao prontuário eletrônico do hospital. Os pacientes foram selecionados através de um sistema informatizado que permitiu a identificação automática de todos aqueles que preenchiem os critérios de inclusão. As causas de morte intra-hospitalar foram estratificadas em morte cardiovascular (por IC, síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico ou outras mortes cardiovasculares) e morte não cardiovascular (por infecção, neoplasia, origem respiratória ou outra morte não cardiovascular). Quando os coletadores não conseguiam identificar a causa de mortalidade, o caso era avaliado por dois pesquisadores experientes. Caso esses não conseguissem identificar a causa do óbito, esta era definida como "morte por causa indefinida".

Foram incluídos na coleta de dados as seguintes variáveis e instrumentos: idade; sexo; raça; procedência (Porto Alegre, Região Metropolitana de Porto Alegre e interior); equipe em que o paciente esteve internado (Cardiologia, Medicina Interna e Outras); tempo de permanência hospitalar; causa da internação; escore de Charlson; valores laboratoriais (ureia, sódio, creatinina e potássio) nas primeiras 24 horas de

hospitalização; dados ecocardiográficos de até 1 ano antes da internação: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); hipertrofia ventricular esquerda; presença de hipocinesia difusa ou alterações segmentares de contratilidade e lesões valvares; prescrição de drogas cardiovasculares na alta hospitalar; orientações não farmacológicas na alta hospitalar (presença de qualquer orientação escrita referente à dieta, à abstinência de tabaco ou álcool ou ao exercício físico); encaminhamento ambulatorial; internação em UTI, óbito intra-hospitalar; motivo do óbito intra-hospitalar; visita à emergência e reinternação em até 30 dias após a hospitalização.

A amostra foi separada em dois grupos: pacientes que tinham IC e que internaram por outro motivo que não fosse IC aguda descompensada (ICND) e pacientes que tiveram como motivo da internação a IC aguda descompensada (ICAD). Este último grupo era composto por pacientes que apresentaram como diagnóstico principal, definido pelo médico assistente, um dos Códigos de Doença Internacional (CID) apresentados no anexo 1. De acordo com Steinberg et al., estratificamos os pacientes em três subgrupos de FEVE: FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ), FEVE limítrofe (40-49%) ou FEVE reduzida ( $< 40\%$ ).<sup>37</sup>

### **Análise dos dados**

Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ 25%-75%) conforme normalidade dos dados analisadas através do teste de Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram expressas como frequência e percentuais. Análises univariadas foram realizadas pelo teste t de Student não pareado, teste de Mann-Whitney, teste de Poisson e teste de qui-quadrado. Para as análises multivariadas foi realizada a Regressão de Poisson com estimativa de variâncias robustas pela metodologia *stepwise*, calculando-se as razões de incidência e

os intervalos de confiança de 95%. A partir dos dados coletados dos pacientes foram realizadas análises univariadas de variáveis contínuas e categóricas dentro de cada um dos dois grupos pré-definidos (ICAD e ICND). As variáveis que na análise univariada apresentaram um valor de  $p < 0,20$  foram selecionadas para a análise multivariada, a fim de identificar os preditores de mortalidade intra-hospitalar. Um valor de  $p$  bicaudal de 5% foi considerado estatisticamente significativo. Devido ao potencial efeito de multicolinearidade, foram utilizados dois modelos de análise estatística, um com escore de Charlson e ureia (modelo 1), mas sem os itens que compõem o escore de Charlson (comorbidades e idade) e o outro sem o escore de Charlson e ureia (modelo 2). A acurácia dos dois métodos foi semelhante. Os dados coletados no sistema informatizado customizado para a pesquisa foram exportados para uma planilha de Microsoft Excel versão 18 (Microsoft Inc., Redmond, EUA) e as análises estatísticas foram conduzidas pelo Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Basic versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição do autor correspondente. Não houve fontes de financiamento exclusivo para o estudo.

## **RESULTADOS**

### **Pacientes**

Foram incluídos todos os pacientes que internaram no HNSC no período de 1º de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2010 e tiveram IC congestiva como uma das doenças preenchidas no escore de Charlson (de preenchimento compulsório na internação do paciente), somando um total de 2056 pacientes e 2666 internações. As características dos pacientes da amostra estão listadas na tabela 1. Na população estudada, a distribuição entre os sexos foi homogênea, a idade mediana dos pacientes

foi de 71 anos, e a maioria dos pacientes era procedente da Grande Porto Alegre (59,3%) e internou principalmente nas equipes de Cardiologia (37,8%) e de Medicina Interna (29%). A mediana do tempo de permanência no hospital foi de 15 dias (IIQ 25-75%: 10 – 23) e do escore de Charlson foi de 5 (IIQ 25-75%: 4 – 7). Apenas 590 pacientes (28,7%) internaram por IC aguda descompensada. Observamos em toda nossa amostra que 43,1% dos pacientes tinham FEVE reduzida, 18,9% FEVE limítrofe e 38% FEVE preservada. Quando analisamos, no entanto, os dois subgrupos de pacientes, constatamos que os pacientes que internaram por ICAD tinham maior prevalência de FEVE reduzida em comparação aos pacientes que internavam por outros motivos ( 58% X 36,3% respectivamente), prevalências similares de FEVE limítrofe (17,4% X 19,6% respectivamente) e menor porcentagem de FEVE preservada (24,6% X 44,1% respectivamente).

### **Causas de morte**

Durante a admissão índice, 361 (17,6%) pacientes de toda a amostra foram a óbito, sendo 19% de mortalidade no grupo de pacientes que internou por ICAD e 17% de mortalidade no grupo de pacientes com ICND. A tabela 2 ilustra as causas de óbitos estratificada pelos dois grupos de análise. Constatou-se que aproximadamente 60% dos casos de mortalidade foi atribuído a causas não cardiovasculares na população estudada, sendo maior no grupo de pacientes com ICND (63,6% *versus* 47,4%,  $p = 0,004$ ). Das mortes de origem não cardiovascular, a causa mais comum em ambos os grupos foi relacionada a infecção, perfazendo um terço das mortes totais no grupo ICAD e aproximadamente metade de todos os óbitos no grupo ICND. Por outro lado, a morte por causa cardiovascular foi mais prevalente no grupo ICAD (42,1% *versus* 28,7%,  $p = 0,016$ ). De forma interessante, em ambos os grupos, mortes atribuídas à insuficiência

cardíaca ocorreram em apenas 21,6% dos óbitos na população estudada, sendo mais frequente naqueles pacientes com ICAD.

### **Análise univariada e multivariada no grupo ICND**

A tabela 3 descreve características clínicas que se associaram a mortalidade intra-hospitalar no grupo de pacientes com ICND. Foram preditores de mortalidade: idade, tempo de permanência, escore de Charlson, níveis séricos de potássio e ureia, e presença de comorbidades clínicas. Internação em equipe de Cardiologia teve pequeno efeito protetor. Na análise multivariada, foram preditores independentes de risco: idade, tempo de permanência, presença de doença renal e demência (Tabela 4). Quando incluído na análise (modelo 1), o escore de Charlson foi também importante preditor de risco de mortalidade intra-hospitalar, sendo a doença renal moderada-grave a comorbidade de maior magnitude.

### **Análise univariada e multivariada no grupo ICAD**

A tabela 5 descreve características clínicas que se associaram com mortalidade intra-hospitalar no grupo de pacientes com ICAD. Foram preditores de mortalidade: idade; tempo de permanência; escore de Charlson; níveis séricos de sódio, potássio, ureia e creatinina; e presença de comorbidades clínicas que compõe o escore de Charlson. Internação em equipe de Cardiologia teve pequeno efeito protetor. Na análise multivariada, foram preditores independentes de risco: idade, alterações nos níveis de ureia e potássio, presença de doença renal, demência, IAM e neoplasia (Tabela 6). Quando incluído na análise (modelo 1), o escore de Charlson foi também preditor de risco de mortalidade intra-hospitalar, sendo a doença renal moderada-grave a

comorbidade de maior relevância, uma vez que o número de pacientes com neoplasia foi muito pequeno (n=6).

## DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca tem sido alvo de extensas pesquisas com relação à mortalidade e qualidade do atendimento intra-hospitalar. A maior parte das evidências avalia os pacientes portadores de IC que internam por descompensação aguda, identificados pelo diagnóstico principal de alta.<sup>9</sup> No entanto, a literatura demonstra que a maioria dos pacientes com IC interna por outras causas.<sup>13-17</sup> Enquanto medidas de qualidade do cuidado com IC são reportadas apenas nos pacientes internados por IC, alguma medidas parecem ser benéficas para todos os pacientes com IC, independentemente da causa de internação.<sup>9,18,19</sup> Neste estudo identificamos que a mortalidade intra-hospitalar foi extremamente elevada em ambos os grupos; sendo um percentual pequeno dessas mortes diretamente atribuído a IC, e que (1) idade, (2) função renal e potássio (3) tempo de permanência e (4) carga de comorbidades foram preditores independentes de risco de morte dentro do hospital.

Ao comparar-se os pacientes com ICND com os pacientes que internam por ICAD, observamos que os primeiros apresentam mais comorbidades, com mediana do Charlson e FEVE maiores, achados semelhantes aos da literatura científica.<sup>13,14</sup> Verificamos um tempo de internação bastante prolongado quando comparado com hospitais dos EUA<sup>20</sup> e do próprio Brasil,<sup>5</sup> sendo o grupo ICND o que apresenta maior mediana (16 dias *versus* 13 dias), o que já foi descrito em outros artigos.<sup>15,16,18</sup> Cabe ressaltar que algumas variáveis associadas ao maior tempo de internação como determinantes sociais, alcoolismo, tabagismo e desnutrição, não puderam ser mensuradas no nosso estudo. Dentre os resultados encontrados, merece destaque a associação entre maior tempo de internação e maior mortalidade no grupo ICND,

resultado também já reproduzido em outros cenários.<sup>18,20,21</sup> Uma das possíveis explicações para os dados acima é que a necessidade de hospitalização por causas não relacionadas à IC delimita pacientes com maior carga e gravidade de doenças, gerando maior complexidade do cuidado. Outra questão importante é que a exacerbação de comorbidades tais como DPOC e insuficiência renal crônica pode contribuir diretamente para piorar a gravidade da IC e comprometer tratamentos e desfechos subsequentes.<sup>14</sup>

Com relação à mortalidade, a taxa de óbito hospitalar de toda a amostra foi de 17,6%, considerando-se a última internação dos pacientes no período estudado. Esse valor é muito superior aos encontrados em outros países em períodos mais prolongados e inclusive em outros hospitais brasileiros.<sup>2,5-8,18</sup> Apesar de ter havido 19% mortes no grupo ICAD e 17% no grupo ICND, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Blecker et al.<sup>17</sup> demonstram que houve taxa de mortalidade semelhante em 1 ano de seguimento para ICAD e ICND (25,6% *versus* 26,2%, respectivamente;  $p = 0,76$ ). Acreditamos que as diferenças encontradas entre a nossa coorte e o cenário internacional possam ter sido influenciadas pela organização do sistema de saúde brasileiro, por características clínicas dos pacientes e por aspectos culturais relacionados ao cuidado no final da vida. Assim, seria precipitado atribuir esse resultado exclusivamente às idiossincrasias do sistema de saúde e a variações no manejo da doença.

A análise das causas de óbito no ambiente hospitalar demonstrou que cerca de 60% dos casos de mortalidade foram atribuídos a causas não cardiovasculares, com maior porcentagem no grupo de pacientes com ICND. Mortes atribuídas à IC ocorreram em apenas 21,6% da amostra, sendo mais frequentes nos pacientes com ICAD. Ressalta-se que, mesmo no grupo com ICAD, quase metade dos pacientes morreram por



causas não cardíacas, sendo 33% por causas infecciosas, número muito semelhante aos óbitos causados pela IC. Poucos estudos relataram as causas de óbitos intra-hospitalares em pacientes com IC. Em estudo com 18 instituições na Tailândia com pacientes que internaram por ICAD (Thai ADHERE),<sup>22</sup> houve 5,5% de óbitos intra-hospitalares (29% por infecção, 27% por IC e 13% por síndrome coronariana aguda). Por fim, um sub-estudo do programa CHARM<sup>14</sup> avaliou a taxa de mortalidade de acordo com o diagnóstico primário de internação e observou que AVC, IC e IAM foram as causas mais relevantes de óbito em pacientes que internaram por condições cardiovasculares. Entre o grupo que não internou por doença cardiovascular, a taxa de morte foi maior por câncer, doença pulmonar e doença renal. Não encontramos pesquisas que estudassem as causas de óbitos intra-hospitalares no grupo ICND.

Com relação aos preditores de mortalidade intra-hospitalar, a doença renal moderada-grave (creatinina  $\geq 3,0$  mg/dL) foi o principal preditor de mortalidade nos dois grupos e a elevação de ureia sérica nas primeiras 24 horas de internação apenas no grupo ICAD, como demonstrado em outros estudos.<sup>6,20,23,24</sup> Em pesquisa norte-americana (ADHERE) com quase 120 mil pacientes, observou-se elevada prevalência de insuficiência renal em pacientes com ICAD, com grande impacto desta na mortalidade intra-hospitalar.<sup>24</sup> Elevação de potássio na internação hospitalar também foi um preditor independente no grupo ICAD, sendo utilizado em um escore composto (APACHE-HF) que conseguiu prever de forma adequada eventos adversos em internação de pacientes com ICAD.<sup>25</sup> Em coorte com 122.630 pacientes provenientes do *Medicare*, as comorbidades mais relacionadas com óbitos em pacientes com IC foram DPOC, insuficiência renal crônica e insuficiência renal aguda.<sup>26</sup> A demência também foi relevante preditor independente de mortalidade nos dois grupos da nossa amostra, fato também descrito em uma coorte de 282 idosos.<sup>14,27</sup> Em nossos pacientes, a idade,

assim como em pesquisas prévias,<sup>6,10,28,29</sup> também demonstrou ser um marcador de risco. A real magnitude da presença de neoplasia na predição de risco de morte intra-hospitalar deve ser melhor estudada em outras coortes, uma vez que, no nosso estudo, sua amostra apresentou poder estatístico muito baixo (n = 6 no grupo ICAD).

Apesar de não ter sido originalmente desenvolvido e testado para descrever um *mix* de pacientes clínicos, o escore de Charlson tem sido amplamente empregado para descrever e ajustar populações de paciente internados.<sup>30,31</sup> No nosso estudo, a cada incremento de um ponto no escore, houve aumento do risco de morte em 3% nos dois grupos. Cabe ressaltar que, apesar dos nossos pacientes serem mais idosos que a maioria dos indivíduos pesquisados, esta não justifica a maior carga de doença da nossa amostra em comparação à literatura científica. Da mesma forma, em uma coorte realizada no Canadá com cerca de 38 mil pacientes internados pela primeira vez por IC aguda, o escore de Charlson demonstrou ser um bom preditor de mortalidade em 30 dias e em 1 ano, com valores respectivamente de 9,3% e 26,% com escore de Charlson de zero e 18,8% e 50,6% com escore  $\geq 3$ .<sup>32</sup> Observamos também, assim como neste estudo canadense,<sup>32</sup> que IAM prévio também foi preditor de risco de morte nos pacientes com ICAD.

Apesar de termos pacientes com características diferentes das observadas na literatura internacional, constatamos que a maioria dos preditores de mortalidade intra-hospitalar encontrados na nossa amostra, que representa o mundo real hospitalar público brasileiro, é muito semelhante aos dos estudos previamente publicados. Além disso, apesar de termos avaliado populações distintas, os preditores de mortalidade intra-hospitalar encontrados nos dois grupos foram muito semelhantes.

Hospitalização por descompensação da IC é uma importante variável relacionada à mortalidade, embora represente menos de um terço das causas totais de

internação.<sup>14,33</sup> Os poucos estudos que compararam populações com IC demonstraram que pacientes portadores de ICND não recebem os cuidados que sabidamente alteram o prognóstico da doença.<sup>13,15,16</sup> Um estudo no qual foram avaliadas 4345 internações de pacientes com IC (39,6% ICAD), constatou que pacientes com ICND tinham taxa 10% menor de prescrição de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e de bloqueadores o receptor de angiotensina na alta hospitalar em indivíduos com FEVE reduzida e taxa 7% menor de avaliação da FEVE.<sup>18</sup> Em nossa amostra, identificamos que uma porção substancial da morbimortalidade hospitalar foi relacionada a pacientes internados por causas secundárias, apresentando causas e preditores de óbito de relevância similar aos pacientes com ICAD. Até o presente momento há, na maioria dos centros hospitalares, um foco prioritário em manejar a IC, o que pode desviar a atenção para o tratamento das outras doenças que afetam de forma importante os desfechos subsequentes.<sup>34</sup> Sugere-se que a realização do tratamento comprovadamente efetivo para IC possa melhorar a sobrevida de pacientes com IC, independentemente da causa da hospitalização.<sup>13,15,16,35</sup> Nesse contexto, negligenciar inadvertidamente outras comorbidades em pacientes com IC pode representar uma perda de oportunidade para reduzir as admissões hospitalares, melhorar o cuidado da IC e diminuir os custos globais com essa patologia.<sup>36</sup>

Os achados desta pesquisa devem ser avaliados mediante algumas limitações do desenho do nosso estudo. Primeiramente, nós analisamos a última internação hospitalar do paciente em um seguimento de 2 anos, o que pode ter gerado uma superestimativa da mortalidade intra-hospitalar. Entretanto, como o objetivo principal do estudo foi identificar causas e preditores de mortalidade, essa metodologia propiciou ter todos os óbitos da amostra. Segundo, os dados de um hospital terciário brasileiro não são representativos de todo o país, podendo haver limitação na sua generalização. Terceiro,

é característica dos hospitais públicos brasileiros a inequidade no acesso e o atendimento majoritário de populações com menor poder aquisitivo. Nosso hospital se enquadra nessas características, podendo haver um potencial viés de seleção. Quarto, algumas variáveis não puderam ser coletadas, podendo representar fator de confusão. Por fim, cabe ressaltar que, como analisamos dados secundários de prontuário de forma retrospectiva, talvez haja falha de registro médico com relação à causa principal de internação. Por outro lado, todos esses dados necessitam preenchimento eletrônico compulsório pelo médico assistente tanto na admissão como na alta hospitalar.

### **Conclusão**

Pacientes internados com IC representam um grupo de alto risco, com elevada mortalidade intra-hospitalar, independentemente do motivo primário de internação em hospital terciário brasileiro. Poucas foram as mortes atribuídas à IC e, nos dois grupos, prevaleceram as mortes por causas não cardiovasculares, principalmente atribuídas a infecções. Identificamos que uma porção substancial da morbimortalidade hospitalar dos pacientes com IC foi associada a internações por causas secundárias, sendo que pacientes internados por outros motivos apresentaram preditores de óbito de relevância similar à dos pacientes com ICAD. Observamos que idade, alteração nos valores de ureia e de potássio, tempo de permanência e carga de comorbidades foram preditores de risco de mortalidade hospitalar. Essas observações devem chamar a atenção para oportunidades de melhoria da qualidade assistencial e diminuição de custos associados ao cuidado com IC, independentemente da causa da internação hospitalar, enfatizando-se a necessidade de um manejo mais abrangente tanto da IC propriamente dita quanto das comorbidades associadas a ela nos pacientes com essa patologia.

**Tabela 1 - Características basais dos pacientes com ICAD) e com ICND**

	Todos (n = 2056)	ICAD (n = 590)	ICND (n = 1466)	Valor p
Idade (anos)	71 (61 – 79)	70 (60 – 79)	71 (61 – 80)	0,11
Sexo masculino	1041 (51%)	301 (51%)	740 (50%)	0,81
Raça branca	1736 (84%)	490 (83%)	1246 (85%)	0,25
Tempo de permanência (dias)	15 (10 – 23)	13 (9 – 20)	16 (10 – 24)	< 0,001
Fração de ejeção de VE (%)	44 (36 – 59)	38 (31 – 49)	47 (40 – 64)	< 0,001
Escore de Charlson	5 (4 – 7)	5 (4 – 7)	6 (4 – 7)	< 0,001
Internação em UTI	362 (18%)	88 (15%)	274 (19%)	0,041
Doença cerebrovascular	361 (18%)	65 (11%)	296 (20%)	< 0,001
IAM prévio	503 (24,5%)	114 (19%)	389 (26,5%)	0,001
Diabetes mellitus	646 (31%)	171 (29%)	475 (32%)	0,13
Doença renal*	287 (14%)	81 (14%)	206 (14%)	0,83
Doença vascular periférica	307 (15%)	60 (10%)	247 (17%)	< 0,001
Neoplasia	49 (2 %)	6 (1%)	43 (3 %)	< 0,01
DPOC	472 (23%)	106 (18%)	366 (25%)	0,001
Demência	174 (8,5%)	41 (7%)	133 (9%)	0,12
Doença hepática	86 (4%)	29 (5%)	57 (4%)	0,33
Ureia (mg/dL)†	56 (42 – 78)	55 (42 – 79)	56 (42 – 78)	0,41
Creatinina (mg/dL)†	1,21 (0,94 – 1,59)	1,20 (0,98 – 1,56)	1,21 (0,92 – 1,60)	0,74
Sódio (mg/dL)†	138 (136 – 140)	139 (136 – 141)	138 (136 – 140)	< 0,001
Potássio (mEq/L)†	4,4 (4,0 – 4,8)	4,3 (4,0 – 4,8)	4,4 (4,1 – 4,8)	0,02

Dados expressos em número absoluto e percentual, exceto se indicado. Valores contínuos expressos como mediana e intervalo interquartil; Foram utilizados para análise estatística teste t de Student, teste de Mann-Whitney ou teste de qui-quadrado conforme indicação. ICAD - insuficiência cardíaca agudamente descompensada; ICND - internações de pacientes com insuficiência cardíaca por outros motivos; VE - ventrículo esquerdo; UTI - unidade de tratamento intensivo; IAM - infarto agudo do miocárdico; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; \* Definida por creatinina > 3,0 mg/dL; † Valores laboratoriais nas primeiras 24 horas da admissão.

**Tabela 2 - Causas de óbitos intra-hospitalar nos grupos de pacientes com ICAD e com ICND**

	<b>Todos</b> (n = 361)	<b>ICAD</b> (n = 114)	<b>ICND</b> (n = 247)	<b>Valor p</b>
Óbito por causa cardiovascular	119 (33%)	48 (42,1%)	71 (28,7%)	0,016
Insuficiência cardíaca	78 (21,6%)	39 (34,2%)	39 (15,8%)	< 0,001
Síndrome coronariana aguda	17 (4,7%)	4 (3,5%)	13 (5,3%)	0,60
Acidente vascular encefálico	9 (2,5%)	3 (2,6%)	6 (2,4%)	1,000
Outros	15 (4,2%)	2 (1,8%)	13 (5,3%)	0,16
Óbito por causa não cardíaca	211 (58,4%)	54 (47,4%)	157 (63,6%)	0,004
Infecção	159 (44%)	38 (33,3%)	121 (49,0%)	0,006
Neoplasia	6 (1,7%)	1 (0,9%)	5 (2%)	0,67
Causa respiratória	18 (5%)	7 (6,1%)	11 (4,5%)	0,60
Outras causas	28 (7,8%)	8 (7,0%)	20 (8,1%)	0,83
Morte por causa indefinida	31 (8,6%)	12 (10,5%)	19 (7,7%)	0,42

Foi utilizado para análise estatística o teste de qui-quadrado. ICAD - insuficiência cardíaca agudamente descompensada; ICND - internações de pacientes com insuficiência cardíaca por outros motivos.

**Tabela 3 - Análise univariada dos preditores de mortalidade no grupo ICND**

Preditores	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	1,028 (1,019 – 1,038)	< 0,0001
Tempo de permanência	1,007 (1,004 – 1,010)	< 0,0001
Escore de Charlson	1,185 (1,147 – 1,223)	< 0,0001
Creatinina	1,006 (0,974 – 1,040)	0,709
Potássio	1,209 (1,049 – 1,393)	0,009
Ureia	1,004 (1,002 – 1,005)	< 0,0001
Fração de ejeção de VE	0,993 (0,985 – 1,003)	0,126
Internação em equipe de Cardiologia	0,909 (0,868 – 0,952)	< 0,001
Fração de ejeção VE $\leq$ 40%	1,157 (0,904 – 1,480)	0,248
Neoplasia sólida	1,835 (1,148 – 2,932)	0,011
Demência	2,412 (1,860 – 3,128)	< 0,001
Doença cerebrovascular	1,820 (1,437 – 2,304)	< 0,001
Doença renal	2,610 (2,076 – 3,282)	< 0,001
Doença vascular periférica e da aorta	1,218 (0,920 – 1,614)	0,169
Doença hepática	1,482 (0,926 – 2,371)	0,101

Foi utilizado para análise estatística teste de Poisson. ICND - internações de pacientes com insuficiência cardíaca por outros motivos; RR - risco relativo; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; VE - ventrículo esquerdo.

**Tabela 4 - Análise multivariada dos preditores de mortalidade no grupo ICND**

Preditores	Modelo 1* (incluindo ECCharlson)		Modelo 2† (excluindo ECCharlson)	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	NA	NA	1,003 (1,002 – 1,005)	< 0,001
Tempo de permanência	1,002 (1,000 – 1,003)	0,036	1,002 (1,000 – 1,003)	0,018
Escore de Charlson	1,030 (1,019 – 1,041)	< 0,0001	NA	NA
Internação em equipe de Cardiologia	0,994 (0,949 – 1,040)	0,780	0,999 (0,959 – 1,043)	0,988
Ureia	1,000 (1,000 – 1,001)	0,113	NA	NA
Potássio	1,011 (0,980 – 1,043)	0,482	1,012 (0,981 – 1,045)	0,445
Neoplasia	NA	NA	1,111 (0,923 – 1,338)	0,267
Doença cerebrovascular	NA	NA	1,056 (0,995 – 1,121)	0,071
Doença vascular periférica e da aorta	NA	NA	1,060 (0,984 – 1,141)	0,126
Doença renal	NA	NA	1,206 (1,115 – 1,304)	< 0,001
Demência	NA	NA	1,176 (1,078 – 1,283)	< 0,001
Fração de Ejeção VE ≤40%	1,028 (0,984 – 1,075)	0,219	1,032 (0,989 – 1,077)	0,151

ECCharlson - escore de comorbidade de Charlson; RR - risco relativo; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; NA - Não se aplica; VE - ventrículo esquerdo; \*Resultado após a retirada de neoplasia sólida, doença cerebrovascular, doença renal, doença vascular periférica e da aorta, demência, doença hepática, doença neo-hematológica, doença pulmonar, infarto agudo do miocárdio e idade por potencial efeito de multicolinearidade com ECCharlson; † Resultado após a retirada do ECCharlson e ureia devido ao potencial efeito de multicolinearidade com as comorbidades acima.



**Tabela 5 - Análise univariada dos preditores de mortalidade no grupo ICAD**

Preditores	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	1,025 (1,01 – 1,04)	<0,001
Tempo de permanência	1,006 (1,001 – 1,011)	0,012
Escore de Charlson	1,280 (1,215 – 1,348)	<0,0001
Potássio	1,470 (1,235 – 1,751)	<0,0001
Ureia	1,010 (1,007 – 1,012)	<0,0001
Creatinina	1,168 (1,047 – 1,302)	0,005
Sódio	0,955 (0,867 – 0,999)	0,048
Fração de ejeção VE ≤ 40%	0,999 (0,712 – 1,402)	0,996
Internação em equipe de Cardiologia	0,931 (0,872 – 0,994)	0,033
Neoplasia	4,488 (3,021 – 6,668)	< 0,0001
Demência	2,693 (1,847 – 3,925)	<0,0001
Doença cerebrovascular	2,400 (1,685 – 3,418)	<0,0001
Doença renal	3,687 (2,732 – 4,976)	<0,0001
Doença vascular periférica e da aorta	2,369 (1,648 – 3,404)	<0,0001
Doença hepática	1,667 (0,943 – 2,946)	0,079
IAM	1,786 (1,264 – 2,522)	0,001
DPOC	1,550 (1,075 – 2,234)	0,019

Foi utilizado para análise estatística teste de Poisson. ICAD - insuficiência aguda cardíaca compensada; RR - risco relativo; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; VE - ventrículo esquerdo; IAM - infarto agudo do miocárdio; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica.

**Tabela 6 - Análise multivariada dos preditores de mortalidade no grupo de pacientes internados por IC aguda**

Preditores	Modelo 1*		Modelo 2†	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	NA	NA	1,002 (1,000 – 1,004)	0,004
Tempo de permanência	0,996 (0,99 – 1,001)	0,99	0,999 (0,99 – 1,003)	0,821
Escore de Charlson	1,034 (1,02 – 1,05)	< 0,0001	NA	NA
Ureia	1,001 (1,000 – 1,002)	0,014	NA	NA
Sódio	0,998 (0,992 – 1,005)	0,595	0,996 (0,990 – 1,002)	0,238
Potássio	1,042 (1,006 – 1,079)	0,021	1,036 (1,003 – 1,070)	0,032
Internação em equipe de Cardiologia	0,966 (0,912 – 1,023)	0,243	0,969 (0,92 – 1,02)	0,266
Doença renal	NA	NA	1,22 (1,12 – 1,33)	< 0,001
Demência	NA	NA	1,152 (1,03 – 1,29)	0,014
Neoplasia	NA	NA	1,373 (1,01 – 1,87)	0,044
Doença cerebrovascular	NA	NA	1,051 (0,96 – 1,15)	0,291
Doença vascular periférica e da aorta	NA	NA	1,074 (0,97 – 1,18)	0,143
IAM	NA	NA	1,081 (1,01 – 1,16)	0,021
DPOC	NA	NA	1,022 (0,95 – 1,10)	0,552

ECCharlson - escore de comorbidade de Charlson; RR - risco relativo; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; NA - não se aplica; IAM - infarto agudo do miocárdio; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica.\* Resultado após a retirada de neoplasia sólida, doença cerebrovascular, doença renal, doença vascular periférica e da aorta, demência, doença hepática, doença neo-hematológica, doença pulmonar, IAM, creatinina e idade por potencial efeito de multicolinearidade com ECCharlson; † Resultado após a retirada do ECCharlson, ureia e creatinina devido ao potencial efeito de multicolinearidade com as comorbidades e exames acima.

## REFERÊNCIAS

1. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(3):235-41.
2. Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Hospital readmissions and death from Heart Failure--rates still alarming. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):335-41.
3. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(7):1133-44.
4. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure.* 2014;1(1):4-25.
5. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, William Dec G, 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.
6. Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, Matsuda N, Hagiwara N, Heart Institute of Japan--Department of Cardiology I. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry. *Circ J.* 2008;72(12):2015-20.
7. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS-SUS. [Acesso em 2016 dez 12]. Disponível em <http://www.tabnet.datasus.gov.br>
8. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.

9. Bonow RO, Ganiats TG, Beam CT, Blake K, Casey DE, Jr., Goodlin SJ, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation*. 2012;125(19):2382-401.
10. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
11. Polanczyk CA, Rohde LE, Philbin EA, Di Salvo TG. A new casemix adjustment index for hospital mortality among patients with congestive heart failure. *Med Care*. 1998;36(10):1489-99.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
13. Blecker S, Agarwal SK, Chang PP, Rosamond WD, Casey DE, Kucharska-Newton A, et al. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):123-30.
14. Desai AS, Claggett B, Pfeffer MA, Bello N, Finn PV, Granger CB, et al. Influence of hospitalization for cardiovascular versus noncardiovascular reasons on subsequent mortality in patients with chronic heart failure across the spectrum of ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):895-902.
15. Erez A, Klempfner R, Goldenberg I, Elis A. Short and long term survival following hospitalization with a primary versus non-primary diagnosis of acute heart failure. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6):420-4.

16. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1695-702.
17. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1259-67.
18. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, et al. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(2):308-14.
19. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119(14):1977-2016.
20. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(1):25-32.
21. Reynolds K, Butler MG, Kimes TM, Rosales AG, Chan W, Nichols GA. Relation of Acute Heart Failure Hospital Length of Stay to Subsequent Readmission and All-Cause Mortality. *Am J Cardiol.* 2015;116(3):400-5.
22. Laothavorn P, Hengrussamee K, Kanjanavanit R, Moleerergpoom W, Laorakpongse D, Pachirat O, et al. Thai Acute Decompensated Heart Failure Registry (Thai ADHERE). *CVD Prev Control.* 2010;5(3):89-95.

23. Vigder C, Ben Israel Y, Meisel SR, Kaykov E, Gottlieb S, Shotan A. Management and 1 year outcome of oldest-old hospitalized heart failure patients: a subacute geriatric hospital survey. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(8):483-8.
24. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422-30.
25. Okazaki H, Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, Kobayashi N, Shinada T, et al. New scoring system (APACHE-HF) for predicting adverse outcomes in patients with acute heart failure: evaluation of the APACHE II and Modified APACHE II scoring systems. *J Cardiol.* 2014;64(6):441-9.
26. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1226-33.
27. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1892-8.
28. Carrasco-Sanchez FJ, Paez-Rubio MI, Garcia-Moreno JM, Vazquez-Garcia I, Araujo-Sanabria J, Pujo-de la Llave E. [Predictive variables for mortality in elderly patients hospitalized due to heart failure with preserved ejection fraction]. *Med Clin (Barc).* 2013;141(10):423-9.
29. Mahjoub H, Rusinaru D, Souliere V, Durier C, Peltier M, Tribouilloy C. Long-term survival in patients older than 80 years hospitalised for heart failure. A 5-year prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(1):78-84.

30. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Russo S, et al. Charlson Comorbidity Index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age Ageing*. 2009;38(6):734-40.
31. Oudejans I, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients. *J Card Fail*. 2012;18(1):47-52.
32. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-94.
33. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-6.
34. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(3):309-16.
35. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):25-35.
36. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J*. 1998;19(7):1063-9.
37. Steinberg B a, Zhao X, Heidenreich P a, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):65–75.

**Anexo 1 - Códigos de Doença Internacional (CID) para identificar casos de insuficiência cardíaca**

<b>Código</b>	<b>Descrição</b>
I11.0	Doença cardíaca hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva)
I13.0	Doença cardíaca e renal hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva)
I13.2	Doença cardíaca e renal hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva) e insuficiência renal
I42.0	Cardiomiopatia dilatada
I42.6	Cardiomiopatia alcoólica
I42.8	Outras cardiomiopatias
I42.9	Cardiomiopatia não especificada
I50.0	Insuficiência cardíaca congestiva
I50.9	Insuficiência cardíaca não especificada
J.81	Edema pulmonar, não especificado de outra forma



## 7 ARTIGO 2

Wajner A, Fernandes EO, de Waldemar FS, Spagnol R, Olsen V, Polanczyk CA, Rohde LE. Mortality after discharge in patients with heart failure: comparison of hospitalizations for descompensation versus non-heart failure reasons.

A ser submetido para *International Journal of Cardiology*.

### **Mortality after discharge in patients with heart failure: comparison of hospitalizations for descompensation versus non-heart failure reasons.**

André Wajner,<sup>1</sup> Eduardo de Oliveira Fernandes,<sup>2</sup> Fernando Starosta de Waldemar,<sup>3</sup> Márcio Ricardo Spagnol,<sup>4</sup> Virgilio Olsen,<sup>5</sup> Carisi Anne Polanczyk,<sup>6</sup> Luis Eduardo Rohde<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> The Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Science, School of Medicine, UFRGS and Division of General Internal Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<sup>2</sup> Division of General Internal Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<sup>3</sup> Division of General Internal Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<sup>4</sup> Division of General Internal Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<sup>5</sup> The Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Science, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<sup>6</sup> The Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Science, School of Medicine, UFRGS and the Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<sup>7</sup> The Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Science, School of Medicine, UFRGS and the Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, Porto Alegre, RS, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

**Corresponding author**

André Wajner, MD, MSc

Francisco Trein, 597

91350-200 – Porto Alegre, RS

Brazil

awajner@gmail.com

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to disclose.

**Keywords:** mortality, heart failure, preserved ejection fraction, prognosis, middle-income country, hospitalization.

## **ABSTRACT**

**Background:** Nearly all available data on causes of death after hospital discharge in heart failure (HF) have been obtained from large randomized clinical trials, most of which evaluated patients with acute decompensated HF (ADHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).

**Methods:** In a prospective cohort study in a Brazilian tertiary care hospital, we examined predictors and causes of mortality after hospital discharge in patients admitted for ADHF and in patients with HF admitted to the hospital for non-HF related causes (NDHF). Patients were selected through an electronic system that allowed automatic identification of HF patients, based on the Charlson Comorbidity index. Analysis of mortality was based on the hospital electronic record of death and a regional death certificate database.

**Results:** We assessed 1695 patients admitted between January/2009 through December/2010 who survived to discharge, with a median follow-up was 46 months. Overall, 52,5% died at one year after discharge (25,6% from cardiovascular causes). Comparison of deaths from cardiovascular vs. non-cardiovascular causes in the overall sample and of deaths in the ADHF vs. NDHF groups revealed no differences in timing of death post-discharge. However, comparison of the two groups revealed a higher rate of HF-related death in the ADHF group (29,2% within 90 days after discharge), while malignancy was one of the leading cause of death in the NDHF group (28.7% in the same period). There was a high rate of death from respiratory failure immediately after discharge in both groups, with a high prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), even in the ADHF group. After stratification of patients by LVEF, we found that only those patients with preserved systolic function in the ADHF group had

the worse prognosis. The Charlson Index scores, age, and COPD were independent predictors of death in both groups.

**Conclusions:** Post-discharge mortality is high for both ADHF and NDHF, but causes of death are diverse in these sub-groups of patients. Identification of high-risk patients, regardless of the primary reason for admission, are essential for the development of new prognostic models and tailored strategies for HF care.

**Keywords:** mortality, heart failure, preserved ejection fraction, prognosis, middle-income country, hospitalization.

## 1 INTRODUCTION

Despite a decline in prevalence of several cardiovascular conditions, the prevalence of heart failure (HF) is stable or rising in Brazil and worldwide, a phenomenon probably associated with population aging and increased survival of patients with cardiovascular disease [1]. Although great progress has been made in its treatment, HF remains among the leading causes of hospitalization in many countries, and is associated with high rates of readmission, morbidity, mortality, and cost of care [2, 3]. Even with optimized therapy, estimates account for a 4-year mortality rate of 40%; [4] quality of life and prognosis are worse than for several malignancies, for instance [2].

Observational studies in various countries have shown that hospitalization for acute decompensated HF (ADHF) is followed by significant changes in the natural history of the condition, with high risk of readmission and death [5-7]. Several studies have shown that the risk of death is highest immediately after discharge of patients admitted for ADHF. The risk of death in patients with chronic HF who experience hospitalization for ADHF may be threefold higher than in patients who have never been admitted [8], with a six-fold increase in risk within the first 30 days after discharge and up to twofold higher risk 2 years after hospitalization [8, 9].

Most data on the causes of hospitalization and death in this population are from outpatients with chronic HF [10]; data on mode of death after hospitalization for ADHF are scarce [11]. Understanding the reasons for hospitalization and death in patients with HF is an essential prerequisite for the development of treatment strategies that might prevent these events [10]. Nearly all available data on causes of death after hospital discharge have been obtained from large randomized clinical trials, most of which

evaluated patients with ADHF and reduced LVEF. In this highly selected population, most patients have been found to die of cardiovascular causes [3, 8, 10].

Despite the importance of the BREATHE Registry in Brazil [12], most existing cohorts of ADHF patients are from the United States and Europe, and, consequently, enrolled subjects with a clinical, etiological, and socioeconomic profile different from that of Brazilian patients [13]. Therefore, as patients with ADHF constitute a highly heterogeneous group, variation in clinical characteristics among individual subjects may play a central role in the clinical outcomes of interest [13]. Contemporary registries demonstrate major differences in HF etiology, severity, and management across regions and continents [14-17]. In the EVEREST trial, for instance, South America (represented by Brazil and Argentina) had the highest overall mortality rates (OR 1.42; 95%CI 1.15-1.76) compared to North America [18].

An additional and poorly-explored aspect concerns the post-discharge natural history of patients admitted for ADHF as compared to the prognosis of patients admitted for other causes, but with a history of HF (non-decompensated HF). Although hospitalization for a decompensation episode is an important variable associated with mortality, ADHF accounts for less than one-third of all admissions in HF patients [19, 20]. In one of the few studies that assessed patients with non-decompensated HF, the risk of death was also increased immediately after discharge, although to a lesser extent than in the ADHF population [8].

Within this context, the need remains for a better understanding of the relationship between hospitalization of patients with HF, predictors of prognosis, and causes of death in the post-discharge period, given the potential implication of these factors for clinical care and outpatient follow-up, as well as the possibility of enhancing prognostic models [3, 8]. The objective of the present study, conducted in a Brazilian

tertiary care center, is to identify predictors and causes of mortality after hospital discharge in patients admitted for ADHF versus patients with HF admitted for non-HF causes.

## **2 MATERIALS AND METHODS**

### **2.1 Setting, design, and patients**

This prospective cohort study was conducted at an 850-bed tertiary public teaching hospital in Porto Alegre, in the Southern region of Brazil. All adult patients (age  $\geq 18$  years) admitted to any ward or intensive care unit (ICU) of our institution from January 1, 2009 through December 31, 2010 and who were identified as having HF, as recorded by the attending physician in the Charlson comorbidity index field of the electronic medical record, were included. All data concerning post-discharge mortality in this patient population through December 31, 2013 were obtained from the State Department of Health. Patients who remained in the Emergency Department for the duration of their stay (without transfer to a ward or ICU), those who self-discharged against medical advice, and those for whom electronic discharge notes were unavailable were excluded from analysis.

At our hospital it is mandatory that the attending physician record the patient's Charlson index in the electronic medical record on admission and at the time of discharge. If this field is not filled in, no diagnostic or therapeutic procedures can be ordered and the patient cannot be discharged. Although it was developed to predict risk in patients admitted for elective surgical procedures, the Charlson index has been described as an excellent tool for prediction of in-hospital mortality [21]. Unpublished research from the study hospital demonstrate that this index is an accurate predictor of in-hospital mortality, corroborating the results of studies conducted in other countries.

The Charlson index is a score composed of several comorbidities. It is widely used as a severity score and allows comparison of the disease burden of patients admitted to different facilities. The comorbidities that compose the Charlson index are: acute myocardial infarction (AMI), congestive heart failure, peripheral vascular and aortic disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), connective tissue diseases, ulcer disease, liver disease, diabetes, moderate to severe renal impairment (creatinine > 3.0 mg/dL), hemiplegia, lymphoma/myeloma, leukemia/polycythemia vera, solid tumors, AIDS, and metastatic cancer [22].

## **2.2 Logistics and data collection**

In patients who had a history of multiple admissions, only the latest hospitalization was taken into account for purposes used of analysis; this ensured that all deaths in the sample would be included, prevented duplicity of analysis of information from sicker patients with multiple readmissions, and sought to preserve data independence. Data collection was performed by trained Internal Medicine residents, through a standardized review of patient records, using an electronic protocol fully integrated into the hospital electronic medical records system. Two other investigators (preceptors of the Internal Medicine program) checked 10% of the sample to assess the reliability of the collected data. Patients were selected through an electronic system that allowed automatic identification of all those who met the inclusion criteria. The median length of follow-up was 46 months (IQR 40-52). Causes of death were stratified into cardiovascular (HF, acute coronary syndrome, stroke, or other cardiovascular causes) and non-cardiovascular (infection, malignancy, respiratory etiology, or other non-cardiovascular causes). Analysis of mortality was based on the electronic record of death and death certificate (in cases of in-hospital death) or on the



death certificate alone (in cases of death after hospital discharge). When data collectors could not ascertain the cause of in-hospital mortality, two experienced investigators evaluated the case. If neither investigator was able to identify the cause of death, it was listed as “undefined”. Deaths with “cardiopulmonary arrest”, “shock”, and “respiratory failure” listed as the cause were also classified as “undefined” etiology. The following variables and instruments were included in the data collection protocol: age; sex; race; geographical origin; team under whose care the patient was admitted (Cardiology, Internal Medicine, or other); length of hospital stay; reason for admission; Charlson index; laboratory parameters (urea, creatinine, sodium, and potassium) in the first 24 hours in hospital; echocardiographic findings obtained up to 1 year before admission (left ventricular ejection fraction [LVEF], left ventricular hypertrophy, presence of diffuse hypokinesis, regional wall motion abnormalities, or valve lesions); cardiovascular drugs prescribed on hospital discharge and non-pharmacological instructions as recorded in the discharge notes; presence of an outpatient referral form in the record; ICU admission; and frequency and causes of death.

The sample was stratified into two groups: patients with HF who were admitted for reasons other than acute decompensated HF (NDHF) and those admitted for acute decompensated HF (ADHF). The latter group was composed of patients who presented with a primary diagnosis (defined by the attending physician) corresponding to one of the ICD codes listed in Appendix A. As per Steinberg et al., we further stratified patients into three LVEF subgroups: preserved ( $\geq 50\%$ ), borderline (40-49%), or reduced ( $< 40\%$ ) [23].

### 2.3 Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR, 25th-75th percentile) as appropriate, following analysis of the normality of distribution through the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. The unpaired Student *t*-test, Mann–Whitney *U* test, and Chi-squared test were used to compare groups. Univariate and multivariate Cox proportional-hazards models were used for survival analysis. The time-updated variable for hospitalization comes into play at hospital discharge [24].

The data collected from patient records were used to conduct univariate analyses of continuous and categorical variables within the two predefined groups (ADHF and NDHF). Variables with  $P < 0.20$  on univariate analysis were carried forward into the multivariate analysis model to identify predictors of post-discharge mortality. A two-tailed alpha value of 5% ( $P = 0.05$ ) was deemed statistically significant. Due to the potential effect of multicollinearity, two statistical analysis models were constructed: one including the Charlson index (model 1), but lacking creatinine and the constituent items of the Charlson index (comorbidities and age); and another lacking the Charlson index and creatinine levels (model 2). Both methods had similar accuracy. Data collected in the custom electronic system designed for the study were exported into a Microsoft Excel 18 spreadsheet (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), and all statistical analyses were conducted in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Basic version 19.0 environment (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

This research project was approved by the Research Ethics Committee of the institution with which the corresponding author is affiliated. There were no sources of funding.

### **3 RESULTS**

#### **3.1 Patients**

All patients admitted to HNSC from January 1, 2009 through December 31, 2010 with CHF as one of the diseases recorded in the Charlson index (completion of which is mandatory upon patient admission) were included, for a total of 2056 patients and 2666 admissions. The clinical characteristics of the sample are described in Table 1. The study population had a homogeneous gender distribution. Median age was 71 years. The majority of patients were from the city of Porto Alegre area (59.3%), and most were admitted under the care of the Cardiology (37.8%) and Internal Medicine (29%) teams. The median length of stay was 15 days (IQR 10 – 23), while the median Charlson index score was 5 (IQR 4 – 7). Only 590 patients (28.7%) were admitted because of ADHF. In the overall sample, 43.1% of patients had reduced LVEF, 18.9% had borderline LVEF, and 38% had preserved LVEF. However, analysis of the two patient groups revealed that patients admitted for ADHF had a higher prevalence of low LVEF than did patients admitted for other reasons (58% vs. 36.3% respectively), a similar prevalence of borderline LVEF (17.4% vs. 19.6% respectively), and a lower prevalence of preserved LVEF (24.6% vs. 44.1% respectively).

#### **3.2 Causes of death and post-discharge prognosis**

Overall, 361 patients (17.6%) died in hospital during the index admission, for an in-hospital mortality rate of 19% in the ADHF group and 17% in the NDHF group. The causes and predictors of in-hospital death in this sample have been described elsewhere [25]. Of the 1695 patients who survived to discharge, 796 (47%) died at a median of 11 months (IQR 3 – 25) later. Approximately half died of CV causes and the other half of non-CV causes, as shown in Table 2. However, comparison between the

group of patients admitted for ADHF and the group of patients with NDHF revealed a higher rate of CV death in the former (59.7% vs. 41%,  $P < 0.0001$ ), particularly as a result of deaths attributed directly to HF (23% vs. 8.9%,  $P < 0.0001$ ). The prevalence of non-CV death was lower in the ADHF group (36.7% vs. 53.7%,  $P = 0.001$ ), particularly due to a lower incidence of cancer death in this group (4.9% vs. 13.3%,  $P = 0.001$ ). Interestingly, in overall sample, only 12.9% of deaths were attributed to heart failure.

Comparison of deaths from CV vs. non-CV causes revealed no differences in terms of timing of death post-discharge in overall sample (Log Rank P Value = 0.652). However, CV deaths were more common in the ADHF subgroup (Log Rank p value = 0,001), while non-CV deaths were more frequent in the NDHF subgroup (Log Rank p Value = 0,01), as shown in Figure 1 (C and D). As shown in Table 3, there was a high incidence of death within 90 days of discharge, both for CV and for non-CV causes (25.0% and 23.1% respectively). Analysis of causes of death specifically in the "vulnerable period", i.e., within 90 (or 30) days of discharge, revealed a high incidence of deaths from HF, respiratory causes, and malignancy, followed by stroke and ACS. Although most deaths occurred after 1 year of discharge, in most CHF-related death and respiratory failure death occurred within 1 year after discharge. Finally, analysis of post-discharge survival curves in patients admitted for ADHF vs. NDHF did not reveal differences in short-term or medium-term mortality (Log Rank P Value = 0.810), as shown in Figure 1.

Analysis of the post-discharge survival curves of patients admitted with NDHF, after stratification into three LVEF strata (LVEF < 40%, LVEF 40-50%, and LVEF > 50%), revealed no significant differences between the three strata (Log Rank P Value = 0.451), as shown in Figure 2. Analysis in the ADHF patients revealed a significant difference in mortality between the groups (Log Rank P Value = 0.022) due

to higher mortality in the LVEF > 50% group, particularly in relation to the LVEF 40-50% group, as shown in Figure 2. Overall, 55.7% of patients died in the preserved LVEF group – a much higher incidence of death than in the borderline LVEF (38.1%) and reduced LVEF (46.6%) groups. Furthermore, mean survival in the preserved LVEF group was approximately 33 months, versus 42 months in the borderline LVEF group and 38 months in the reduced LVEF group.

### **3.3 Predictors of post-discharge mortality in the overall population and in the NDHF and ADHF groups**

Evaluation of clinical characteristics associated with post-discharge mortality in the overall population (ADHF and NDHF groups) by univariate analysis revealed the following predictors of mortality: gender; age; length of stay; Charlson index; serum levels of potassium, creatinine, and urea; presence of DM, COPD, malignancy, dementia, stroke, moderate-to-severe renal disease, peripheral vascular and aortic disease, and liver disease. Prescription of ACEI/ARB, cardioselective beta blockers, or both at hospital discharge was associated with a protective effect. On multivariate analysis, the following variables were identified as independent predictors of risk: age, prolonged length of stay, dementia, COPD, malignancy, peripheral vascular and aortic disease, liver disease, and high urea levels. When included in the analysis (model 1), the Charlson index was also a major predictor of death; malignancy, COPD, and liver disease were the comorbidities with the greatest magnitude.

Analysis of predictors of post-discharge mortality in the NDHF group (patients admitted for non-HF causes) by univariate analysis is shown in Table 4. On multivariate analysis, the following variables were identified as independent predictors of risk: age, prolonged length of stay, dementia, COPD, malignancy, peripheral vascular and aortic

disease, liver disease, and high urea levels (Table 4). When included in the analysis (model 1), the Charlson index was also a major predictor of death; malignancy, COPD, and liver disease were the comorbidities with the greatest magnitude.

Finally, analysis of predictors of post-discharge mortality in the ADHF group (patients admitted for decompensated HF) by univariate analysis is shown in Table 5. On multivariate analysis, only age and COPD were independent predictors of risk (Table 5). When included in the analysis (model 1), the Charlson index was also a major predictor of mortality risk; COPD was the comorbidity with the greatest magnitude. The variable malignancy was excluded from analysis due to the very small number of cases in this group of patients. Analysis of model 1 revealed a trend toward a protective effect of beta blocker use (OR = 0.772 [95% CI 0.579 to 1.029] and P = 0.078). In model 2, moderate-to-severe renal impairment and prolonged length of stay were associated with a trend toward increased mortality risk (OR 1.542 [95%CI 0.947 to 2.511], P = 0.082, and OR = 1.004 [95%CI 0.999 to 1.009], P = 0.084, respectively).

#### **4 DISCUSSION**

Most existing evidence concerning mode and timing of death in HF has come from outpatients or patients with reduced LVEF (HFrEF) admitted in acute decompensation, and thus cannot be generalized to patients with NDHF, those with preserved LVEF (HFpEF), or those with debilitating comorbidities such as dementia, cancer, or liver failure [8, 13]. In the present study, we have shown that there was no differences in timing of death after discharge comparing cardiovascular versus non-cardiovascular causes in the overall sample and in the ADHF versus NDHF groups. HF-related death took place in the ADHF group, mostly within 3 months after discharge, while malignancy was one of the leading cause of death in the NDHF group. Death

from respiratory failure was also relatively common immediately after discharge in both groups, with a high prevalence of COPD, even in the ADHF group. The Charlson Index scores, age, and COPD were independent predictors of death in both groups. Our results are also relevant because they provide a clear picture of a health system markedly different from those of other countries and may help elucidate relevant information on the care of patients with HF.

A poorly-explored aspect in the context of hospitalized patients concerns the post-discharge natural history of patients admitted for ADHF as compared to patients with NDHF. While measures of HF quality of care are reported only for inpatients admitted for HF, some of these interventions can be beneficial for all patients with HF, regardless of the cause of admission [13, 17, 26]. The few studies that have compared populations with HF demonstrated that patients with NDHF do not receive interventions known to modify disease prognosis [27-29]. Some of our findings confirm this impression, such as the lower rate of beta-blocker prescription in patients with HF<sub>rEF</sub> (64.7% in the NDHF group vs. 73.7% in the ADHF group). Within this context, a better understanding of the relation between admission of patients with HF and causes of death in the post-discharge period is urgently needed, given its potential implications for clinical care and outpatient follow-up [3, 8]. In our study, comparison of patients who died of CV vs. non-CV causes did not show a difference in survival over a median follow-up of 46 months. We also found no difference in all-cause mortality when comparing patients with ADHF and those with NDHF, which suggests that post-discharge prognosis was very similar across all periods of analysis. However, a more in-depth analysis of causes of death in each group revealed that patients with ADHF died mainly from CV causes, HF itself in particular, while those with NDHF died of various

non-CV conditions, which is consistent with their multiple comorbidities and the heterogeneity of the population.

Several studies have shown that the risk of death is highest immediately after discharge of patients admitted for ADHF. The risk of death in patients with chronic HF who are hospitalized for ADHF is increased sixfold in the first month after discharge and remains up to twofold higher at 2 years [8, 9]. This period, which has been referred to as the “vulnerable phase”, lasts up to 60-90 days post-discharge and accounts for US\$30 billion in expenditures annually, a 15% mortality rate, and a 30% readmission rate in the U.S. alone [30]. It is believed that hospitalization is followed by a transient period of biological vulnerability, characterized by neurohumoral and hemodynamic abnormalities and target-organ injury [3, 30, 31]. However, the recently published sub-analysis of the EVEREST trial [3] showed that this vulnerability does not occur in all patients, but rather affects a high-risk subgroup. Thus, we sought to understand the relationship between cause and timing of death. We found that death from HF was more prevalent in the ADHF group and occurred mostly within 90 days after discharge (34%), which denotes a need for intensive identification and management of these patients. On the other hand, we found a high incidence of death from malignant neoplasms in the first 3 months after hospitalization (28.7%), which was most relevant in the NDHF group, even though only 3% of patients of this sample had a diagnosis of malignancy; this denotes either a flaw in patient assessment in hospital or underreporting of this condition in the medical record. Interestingly, although respiratory failure occurred in only 6.7% of the overall sample, it was one of the leading cause of mortality within 90 days after discharge in both groups (28.3%). Among these patients, 76.5% had a diagnosis of COPD, thus denoting a need for more comprehensive treatment of HF as advocated in current guidelines, with a focus on management of



comorbidities as well; this may lead to improved survival in HF patients regardless of the cause of hospitalization [27-29].

Patients with HF often have several concomitant comorbidities, which make management more challenging and have a negative impact on outcomes [32]. We found a very high burden of comorbidity in our cohort as compared with the larger international cohorts. In addition, most existing cohorts and previous clinical trials are not adequately representative of Latin American patients. Consequently, we may presume that some traditional predictors of HF mortality might not apply to our patient population, or that additional predictors should be sought for these patients. We observed in our cohort that several comorbidities were independent predictors of death after hospital discharge in the NDHF group, probably as a result of the higher prevalence of clinical comorbidities in this population. However, analysis of the ADHF group showed that only age, the Charlson index score, and COPD were predictive of death. Interestingly, these three variables were predictors of death in both groups.

In general, more than one-quarter of HF patients have comorbid pulmonary or renal dysfunction, both of which are associated with increased morbidity and mortality in the overall HF population [32]. Few studies have used the Charlson index in the context of heart failure. In a Canadian historical cohort study of 38,700 patients admitted with acute HF, the Charlson index was a good predictor of 30-day and 1-year mortality, with rates of 9.3% and 26%, respectively, at a Charlson score of 0 versus 18.8% and 50.6% with a score  $\geq 3$  [33].

Regarding COPD, we found a difference in prevalence between the two groups (18% in ADHF vs. 25% in NDHF,  $P = 0.001$ ). Recent studies have demonstrated that the prevalence of COPD is higher in HFpEF group than in patients with HFrEF [32, 34]. Patients in the NDHF group had a higher prevalence of LVEF  $> 50\%$  (44.1% in the

NDHF group vs. 24.6% in the ADHF group)-Presence of COPD was the independent predictor with the greatest association with overall death in our ADHF group, and one of the most important predictors in the NDHF group. COPD has been suggested to induce a proinflammatory state that causes endothelial and cardiomyocyte dysfunction, with resultant myocardial fibrosis and clinical HFpEF [35]. The primary effect of COPD seems to increase non-CV mortality during HF hospitalization [35], with similar outcomes in the early post-discharge period [35]. COPD itself is associated with increased long-term morbidity [37] and mortality [38]. HF patients with COPD are less likely to receive beta-blockers compared with those without COPD [37], and both symptoms and outcomes could be affected adversely by treatment of the comorbid disease. In an analysis of the differential association between comorbidities and outcomes in HFrEF and HFpEF patients, COPD was the only comorbidity for which there was a significant interaction with LVEF group and outcomes. Notably, COPD was an independent predictor of mortality in both groups [39].

Finally, to obtain a better understanding of post-discharge prognosis in the sample, we analyzed the survival curves of patients stratified into three LVEF groups (LVEF < 40%, LVEF 40-50%, and LVEF >50%). The proportion of patients in each LVEF stratum in the ADHF group was very similar to that seen in the GWTG-HF program [23], with a predominance of HFrEF. Conversely, in the NDHF group, more than 60% of patients had borderline LVEF (HFbEF) or HFpEF. Analysis of the post-discharge survival curves of patients admitted with NDHF revealed no significant differences. Analysis in the ADHF patients revealed a significant difference in mortality between the groups ( $P = 0.022$ ) due to higher mortality in the HFpEF group. We believe this difference is primarily attributable to the absence of prognosis-modifying therapies in this group, as well as the older age and greater comorbidity burden of the patients. In

our sample, the mean Charlson index score was 5.2 in the HFpEF group, 4.7 in the HFbEF group, and 4.6 in the HFrEF group.

The worldwide trend toward increasing admissions for NDHF and/or HFpEF [23] emphasizes the growing need for effective, evidence-based therapies in this population. Among those hospitalized with HF, HFpEF is rising rapidly and may be the predominant disease manifestation over the next decade. Furthermore, care of these patients is likely to become more complicated [23, 40]. Although the increased comorbidity burden in patients with HFpEF and NDHF and the absence of specific recommendations targeting this population certainly can account for some of these disparities, it is clear that clinical trials and evidence-based strategies are needed to direct the management of HFpEF and NDHF. Current therapies proven to be beneficial in HFrEF either have failed to improve outcomes in HFpEF (angiotensin receptor blockers) or have yet to be rigorously studied (beta-blockers).

Our analysis must be viewed in the context of some limitations. First, we analyzed only the latest hospital admission of each patient, which is likely to have overestimated in-hospital mortality. Second, this was a single-center study conducted at a tertiary care hospital; our data are not representative of the country as a whole, and generalizations may be limited and should be regarded with caution. Third, the analyses in the study are based on registry data. Study results might be influenced by differences in disease assessment. Categorization of ADHF was left to the treating physician and thus is subjective and can have inter-observer variability; however, it reflects a “real-world” picture, in which hospital physicians decide on a daily basis the primary reason for hospitalization. Fourth, we cannot exclude a possible effect of residual confounding, or confounding by unmeasured variables. Nevertheless, our study includes a large cohort of patients hospitalized due to ADHF or NDHF including a long-term follow-up

on all-cause mortality. Finally, we cannot exclude potential bias in categorizing cause of death, although the same method was used in both groups and reflects real-world medical assessment practice.

In conclusion, our findings suggest that early identification of high-risk patients and a better understanding of the causes of death in the HF population, regardless of primary reason for admission or LVEF, could be used to improve prognostic models and propose new strategies of care tailored for each sub-group of HF patients, particularly in the most vulnerable period of the syndrome. Furthermore, such strategies may not be equally efficient and effective across countries with different clinical, ethnic, cultural, and economic characteristics. Future clinical trials may be designed specifically to address different causes of death, and samples more representative of the preserved LVEF and NDHF patients, with a view to reduce the morbidity and mortality of HF and mitigating its societal costs.

## REFERENCES

1. T.A. McDonagh, L. Blue, A.L. Clark, et al., European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care, *Eur. J. Heart. Fail.* 13 (2011) 235-241.
2. A.C. Barretto, C.H. Del Carlo, J.N. Cardoso, et al., Hospital readmissions and death from Heart Failure--rates still alarming, *Arq. Bras. Cardiol.* 91 (2008) 335-41.
3. T.D. Cook, S.J. Greene, A.P. Kalogeropoulos, et al., Temporal Changes in Postdischarge Mortality Risk After Hospitalization for Heart Failure (from the EVEREST Trial), *Am. J. Cardiol.* 117 (2016) 611-6.
4. R. Roccaforte, C. Demers, F. Baldassarre, K.K. Teo, S. Yusuf, Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis, *Eur. J. Heart. Fail.* 7 (2005) 1133-44.
5. P. Ponikowski, S.D. Anker, K.F. AlHabib, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC. Heart. Failure.* 1 (2014) 4-25.
6. L.E. Rohde, N. Clausell, J.P. Ribeiro, et al., Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States, *Int J Cardiol.* 102 (2005) 71-77.
7. N. Kawashiro, H. Kasanuki, H. Ogawa, N. Matsuda, N. Hagiwara, I. Heart Institute of Japan--Department of Cardiology, Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry, *Circ. J.* 72 (2008) 2015-2020.
8. S.D. Solomon, J. Dobson, S. Pocock, et al., Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure, *Circulation.* 116 (2007) 1482-7.

9. P. Abrahamsson, K. Swedberg, J.S. Borer, et al., Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure, *Eur. J. Heart. Fail.* 15 (2013) 885-891.
10. C.M. O'Connor, A.B. Miller, J.E. Blair, et al., Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program, *Am. Heart. J.* 159 (2010) 841-849 e841.
11. S.F. Jencks, M.V. Williams, E.A. Coleman, Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program, *N. Engl. J. Med.* 360 (2009) 1418-1428.
12. D.C. Albuquerque, J.D. Neto, F. Bacal, et al., I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes, *Arq. Bras. Cardiol.* 104 (2015) 433-442.
13. R.O. Bonow, T.G. Ganiats, C.T. Beam, et al., ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement, *Circulation.* 125 (2012) 2382-2401.
14. J.G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath, et al., The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis, *Eur. Heart. J.* 24 (2003) 442-463.
15. M.S. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein, et al., EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population, *Eur. Heart. J.* 27 (2006) 2725-2736.
16. L. Tavazzi, A.P. Maggioni, D. Lucci, et al., Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy, *Eur. Heart. J.* 27 (2006) 1207-1215.

17. E.R. Perna, A. Barbagelata, L. Grinfeld, et al., Overview of acute decompensated heart failure in Argentina: lessons learned from 5 registries during the last decade, *Am. Heart. J.* 151 (2006) 84-91.
18. J.E. Blair, F. Zannad, M.A. Konstam, et al., Continental differences in clinical characteristics, management, and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure results from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) program, *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 (2008) 1640-1648.
19. A.S. Desai, B. Claggett, M.A. Pfeffer, et al., Influence of hospitalization for cardiovascular versus noncardiovascular reasons on subsequent mortality in patients with chronic heart failure across the spectrum of ejection fraction, *Circ. Heart. Fail.* 7 (2014) 895-902.
20. S. Setoguchi, L.W. Stevenson, S. Schneeweiss, Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure, *Am. Heart. J.* 154 (2007) 260-266.
21. C.A. Polanczyk, L.E. Rohde, E.A. Philbin, T.G. Di Salvo, A new casemix adjustment index for hospital mortality among patients with congestive heart failure, *Med. Care.* 36 (1998) 1489-1499.
22. M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J. Chronic. Dis.* 40 (1987) 373-383.
23. B.A. Steinberg, X. Zhao, P.A. Heidenreich, et al., Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes, *Circulation.* 126 (2012) 65-75.

24. D.G. Altman, B.L. De Stavola, Practical problems in fitting a proportional hazards model to data with updated measurements of the covariates, *Stat. Med.* 13 (1994) 301-341.
25. A. Wajner, P. Zuchinali, V. Orsen, C.A. Polanczyk, L.E. Rohde. Causes and predictors of in-hospital mortality in patients admitted with or for heart failure at a tertiary hospital in Brazil. *Arq. Bras. Cardiol.* 2017 (In press).
26. F. Zannad, A. Mebazaa, Y. Juilliere, et al., Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study, *Eur. J. Heart. Fail.* 8 (2006) 697-705.
27. S. Blecker, S.K. Agarwal, P.P. Chang, et al., Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 123-130.
28. A. Erez, R. Klempfner, I. Goldenberg, A. Elis, Short and long term survival following hospitalization with a primary versus non-primary diagnosis of acute heart failure, *Eur J Intern Med.* 26 (2015) 420-424.
29. S.M. Dunlay, M.M. Redfield, S.A. Weston, et al., Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective, *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (2009) 1695-1702.
30. S.J. Greene, G.C. Fonarow, M. Vaduganathan, S.S. Khan, J. Butler, M. Gheorghide, The vulnerable phase after hospitalization for heart failure, *Nat. Rev. Cardiol.* 12 (2015) 220-229.
31. Biolo A, Fisch M, Balog J, Chao T, Schulze PC, Ooi H, Siwik D, Colucci WS. Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers. *Circ Heart Fail.* 2010 Jan;3(1):44-50.
32. R.J. Mentz, J.P. Kelly, T.G. von Lueder, et al., Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 64 (2014) 2281-2293.



33. P. Jong, E. Vowinckel, P.P. Liu, Y. Gong, J.V. Tu, Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study, *Arch. Intern. Med.* 162 (2002) 1689-1694.
34. R.J. Mentz, P.H. Schmidt, M.J. Kwasny, et al., The impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST Trial, *J. Card. Fail.* 18 (2012) 515-523.
35. W.J. Paulus, C. Tschope, A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 263-271.
36. R.J. Mentz, M. Fiuzat, D.M. Wojdyla, et al., Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF, *Eur. J. Heart. Fail.* 14 (2012) 395-403.
37. R.J. Mentz, P.J. Schulte, J.L. Fleg, et al., Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION), *Am. Heart. J.* 165 (2013) 193-199.
38. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226–33.
39. S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt, et al., Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 59 (2012) 998-1005.

40. G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham, et al., Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry, *J. Am. Coll. Cardiol.* 50 (2007) 768-777.

## TABLES

**Table 1.** Baseline characteristics of patients with ADHF and NDHF.

<b>Clinical Characteristics</b>	<b>Overall (n = 2056)</b>	<b>ADHF (n = 590)</b>	<b>NDHF (n = 1466)</b>	<b>P-value</b>
Age (years)	71 (61 – 79)	70 (60 – 79)	71 (61 – 80)	0.11
Sex, male	1041 (51%)	301 (51%)	740 (50%)	0.81
White race	1736 (84%)	490 (83%)	1246 (85%)	0.25
Length of hospital stay (days)	15 (10 – 23)	13 (9 – 20)	16 (10 – 24)	< 0.001
LV ejection fraction (%)	45 (34 – 62)	38 (30 – 51)	48 (37 – 64)	< 0.001
Charlson index	5 (4 – 7)	5 (4 – 7)	6 (4 – 7)	< 0.001
ICU admission	362 (18%)	88 (15%)	274 (19%)	0.041
Cerebrovascular disease	361 (18%)	65 (11%)	296 (20%)	< 0.001
Past AMI	503 (24.5%)	114 (19%)	389 (26.5%)	0.001
Diabetes mellitus	646 (31%)	171 (29%)	475 (32%)	0.13
Renal disease *	287 (14%)	81 (14%)	206 (14%)	0.83
Peripheral vascular disease	307 (15%)	60 (10%)	247 (17%)	< 0.001
Malignancy	49 (2%)	6 (1%)	43 (3 %)	< 0.01
COPD	472 (23%)	106 (18%)	366 (25%)	0.001
Dementia	174 (8.5%)	41 (7%)	133 (9%)	0.12
Liver disease	86 (4%)	29 (5%)	57 (4%)	0.33
Urea (mg/dL) <sup>†</sup>	56 (42 – 78)	55 (42 – 79)	56 (42 – 78)	0.41

<b>Clinical Characteristics</b>	<b>Overall (n = 2056)</b>	<b>ADHF (n = 590)</b>	<b>NDHF (n = 1466)</b>	<b>P-value</b>
Creatinine (mg/dL) <sup>†</sup>	1.21 (0.94 – 1.59)	1.20 (0.98 – 1.56)	1.21 (0.92 – 1.60)	0.74
Sodium (mg/dL) <sup>†</sup>	138 (136 – 140)	139 (136 – 141)	138 (136 – 140)	< 0.001
Potassium (mEq/L) <sup>†</sup>	4.4 (4.0 – 4.8)	4.3 (4.0 – 4.8)	4.4 (4.1 – 4.8)	0.02

Data expressed as absolute and relative frequencies, unless otherwise indicated.

Data expressed as medians and interquartile ranges.

ADHF, acute decompensated heart failure; NDHF, patients with non-decompensated heart failure admitted for non-HF conditions; LV, left ventricle; ICU, intensive care unit; AMI, acute myocardial infarction; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

\* Defined by creatinine > 3.0 mg/dL.

† Measurements obtained within 24 hours of admission.

**Table 2.** Causes of post-discharge death in the ADHF and NDHF groups

<b>Death Causes</b>	<b>Total (n = 796)</b>	<b>ADHF (n = 226)</b>	<b>NDHF (n = 570)</b>	<b>P-value</b>
CV death	369 (46.4%)	135 (59.7%)	234 (41.1%)	< 0.0001
Heart failure	103 (12.9%)	52 (23%)	51 (8.9%)	< 0.0001
Acute coronary syndrome	133 (16.7%)	45 (19.9%)	88 (15.4%)	0.127
Stroke	70 (8.8%)	18 (8%)	52 (9.1%)	0.603
Other CV	63 (7.9%)	20 (8.8%)	43 (7.5%)	0.538
Non-CV death	389 (48.8%)	83 (36.7%)	306 (53.7%)	< 0.0001
Infection	98 (12.3%)	23 (10.2%)	75 (13.2%)	0.248
Malignancy	87 (10.9%)	11 (4.9%)	76 (13.3%)	0.001
Respiratory conditions	53 (6.7%)	12 (5.3%)	41 (7.2%)	0.337
Other non-CV causes	151 (19%)	37 (16.4%)	114 (20%)	0.239
Undefined or ill-defined cause of death	38 (4.8%)	8 (3.5%)	30 (5.3%)	0.304

ADHF, acute decompensated heart failure; NDHF, patients with non-decompensated heart failure admitted for non-HF conditions; CV, cardiovascular;

**Table 3.** Causes of death in the overall population stratified by time since hospital discharge.

<b>Death Causes</b>	<b>Total (n = 796)</b>	<b>Up to 30 days (n = 91)</b>	<b>31-90 days (n = 98)</b>	<b>91-180 days (n = 79)</b>	<b>181-365 days (n = 131)</b>
CV death	369 (46.4%)	49 (13.3%)	43 (11.7%)	43 (11.7%)	61 (16.5%)
Heart failure	103 (12.9%)	16 (15.6%)	14 (13.6%)	14 (13.6%)	16 (15.6%)
Acute coronary syndrome	133 (16.7%)	16 (12.0%)	13 (9.8%)	13 (9.8%)	27 (20.3%)
Stroke	70 (8.8%)	8 (11.4%)	10 (14.3%)	7 (10.0%)	9 (12.9%)
Other CV	63 (7.9%)	9 (14.3%)	8 (12.7%)	9 (14.3%)	9 (14.3%)
Non-CV death	389 (48.9%)	39 (10.0%)	51 (13.1%)	34 (8.7%)	64 (16.5%)
Infection	98 (12.3%)	8 (8.2%)	13 (13.3%)	4 (4.1%)	17 (17.3%)
Malignancy	87 (10.9%)	10 (11.5%)	15 (17.2%)	9 (10.3%)	7 (8.0%)
Respiratory conditions	53 (6.7%)	6 (11.3%)	9 (17.0%)	6 (11.3%)	10 (18.9%)
Other non-CV causes	151 (19%)	15 (9.9%)	14 (9.3%)	15 (9.9%)	30 (19.9%)
Undefined or ill-defined cause of death	38 (4.8%)	3 (7.9%)	4 (10.5%)	2 (5.3%)	6 (15.8%)

CV, cardiovascular.

**Table 4.** Multivariate analysis of predictors of mortality in the NDHF group.

Predictors	Model 1**		Model 2†	
	(includes Charlson)		(excludes Charlson)	
	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
Age	NA	NA	1.021 (1.014 – 1.029)	< 0.0001
White race	0.869 (0.675 – 1.117)	0.272	0.841 (0.649 – 1.090)	0.192
Length of stay	1.006 (1.002 – 1.010)	0.002	1.008 (1.004 – 1.012)	< 0.0001
Charlson index	1.172 (1.131 – 1.215)	< 0.0001	NA	NA
Liver disease	NA	NA	2.121 (1.387 – 3.244)	0.001
Urea	1.003 (1.001 – 1.005)	0.001	1.004 (1.002 – 1.006)	< 0.0001
Potassium	0.934 (0.830 – 1.052)	0.259	0.991 (0.875 – 1.122)	0.883
Malignancy	NA	NA	2.671 (1.670 – 4.271)	< 0.0001
Cerebrovascular disease	NA	NA	1.129 (0.902 – 1.413)	0.290
Peripheral vascular disease and/or aortic disease	NA	NA	1.327 (1.054 – 1.672)	0.016
Renal disease*	NA	NA	0.936 (0.690 – 1.269)	0.669
Dementia	NA	NA	1.451 (1.069 – 1.970)	0.017
Diabetes	NA	NA	1.174 (0.969 – 1.423)	0.101
COPD	NA	NA	1.513 (1.237 – 1.851)	< 0.0001
ACEI and/or ARB use	1.017 (0.785 – 1.318)	0.897	1.004 (0.771 – 1.309)	0.975
Beta blocker use	1.117 (0.796 – 1.566)	0.523	1.013 (0.726 – 1.416)	0.937



ACEI/ARB + beta blocker use	0.802 (0.539 – 1.193)	0.276	0.804 (0.540 – 1.199)	0.286
-----------------------------	-----------------------	-------	-----------------------	-------

---

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; NA, not applicable; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

\* Defined by creatinine > 3.0 mg/dL.

\*\* After excluding creatinine, solid neoplasm, cerebrovascular disease, renal disease, peripheral vascular and aortic disease, dementia, liver disease, pulmonary disease, diabetes, and age due to potential for multicollinearity with Charlson index and urea;

† After excluding Charlson index and creatinine due to potential for multicollinearity with the aforementioned comorbidities and urea.

**Table 5.** Multivariate analysis of predictors of mortality in the ADHF group.

Predictors	Model 1** (includes Charlson)		Model 2† (excludes Charlson)	
	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
Age	NA	NA	1.012 (1.001 – 1.024)	0.033
Sex, male	0.819 (0.618 – 1.087)	0.165	0.812 (0.607 – 1.086)	0.160
Length of stay	1.002 (0.997 – 1.007)	0.448	1.004 (0.999 – 1.009)	0.084
Charlson index	1.125 (1.053 – 1.203)	0.001	NA	NA
Urea	1.003 (0.998 – 1.007)	0.241	1.003 (0.998 – 1.007)	0.269
Potassium	1.092 (0.912 – 1.307)	0.338	1.105 (0.924 – 1.321)	0.273
Cerebrovascular disease	NA	NA	1.261 (0.782 – 2.034)	0.341
Renal disease*	NA	NA	1.542 (0.947 – 2.511)	0.082
COPD	NA	NA	1.623 (1.157 – 2.277)	0.005
Beta blocker use	0.772 (0.579 – 1.029)	0.078	0.815 (0.609 – 1.091)	0.168

OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence interval; NA, not applicable. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

\* Defined by creatinine > 3.0 mg/dL.

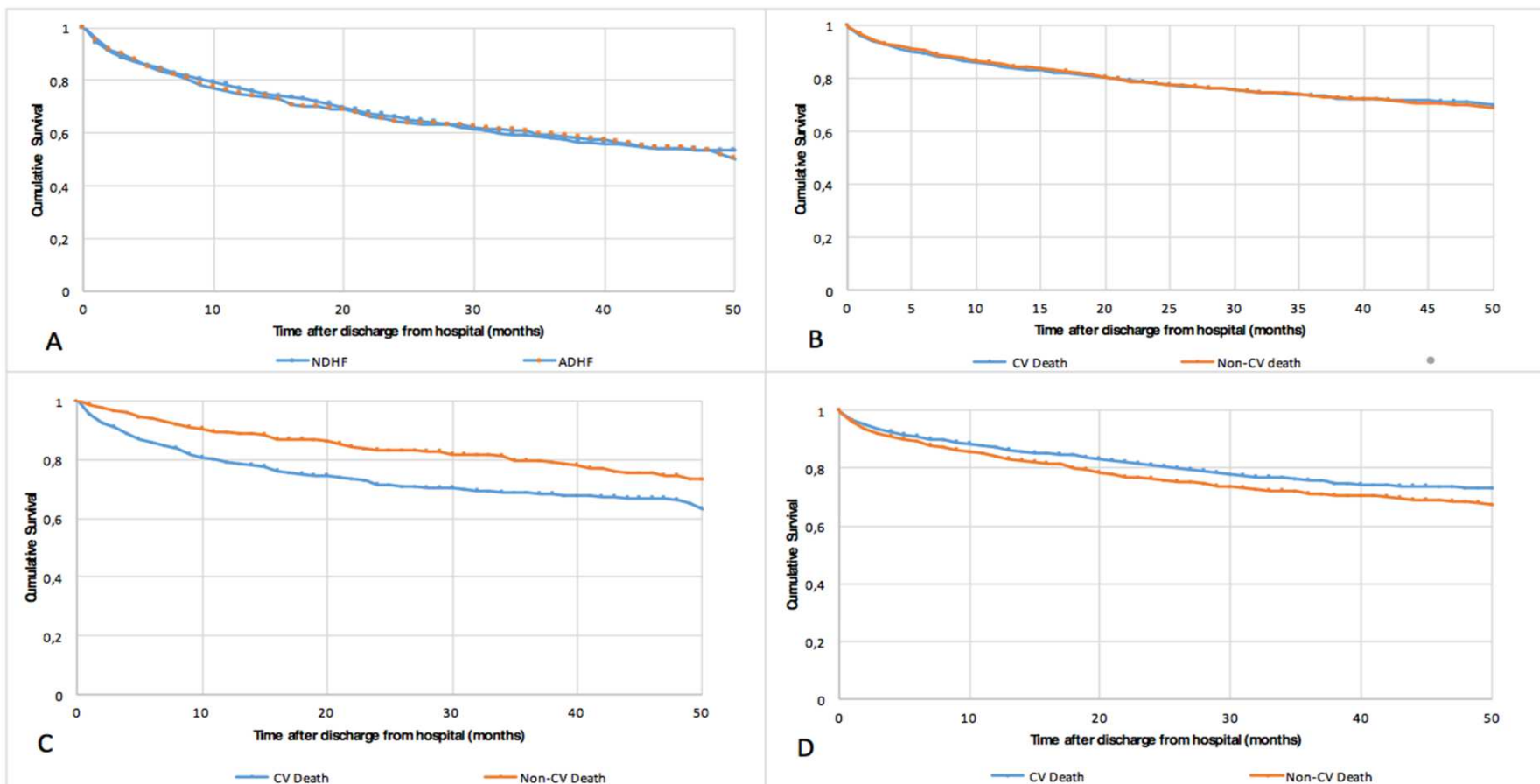
† After excluding creatinine, cerebrovascular disease, renal disease, pulmonary disease, and age due to potential for multicollinearity with Charlson index and urea;

‡ After excluding Charlson index and creatinine due to potential for multicollinearity with the aforementioned comorbidities and urea.

\*\* Malignancy was not analyzed due to the very small number of cases in the sample.

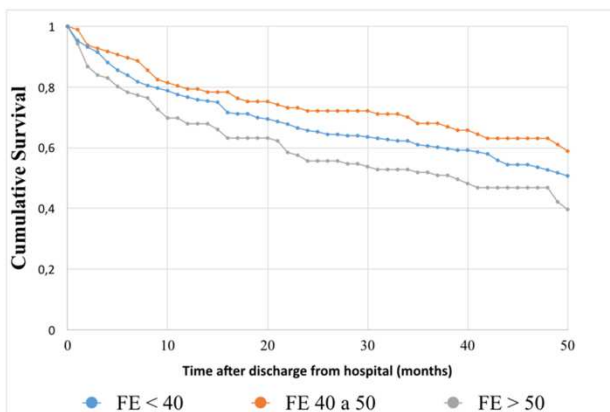
## FIGURES

**Figure 1.** Kaplan–Meier curves of survival after hospital discharge among patients admitted for ADHF or NDHF. **A)** Log Rank P Value = 0.810. **B)** Kaplan–Meier curves stratified by cause of death (cardiovascular vs. non-cardiovascular) in the overall population, **C)** ADHF group, and **D)** NDHF group. There was no difference between the groups (Log Rank P Value = 0.810) in patients admitted for ADHF or NDHF (A) and (Log Rank P Value= 0.652) in overall population (B). There was a significant difference between the groups (Log Rank P Value = 0.001 in ADHF group (C), and (Log Rank P Value = 0.01) in NDHF group (D).

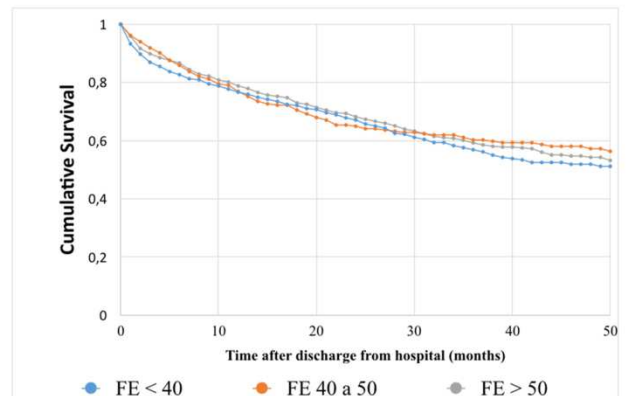


ADHF, acute decompensated heart failure; NDHF, patients with non-decompensated heart failure admitted for non-HF conditions; CV, cardiovascular.

**Figure 2.** Kaplan–Meier curves of survival after hospital discharge in the **A) ADHF** population and **B) NDHF** population, stratified by ejection fraction groups. Left ventricular ejection fraction (LVEF) stratified into tertiles: LVEF < 40%, LVEF 40-50%, or LVEF > 50%. There was a significant difference between the groups (Log Rank P Value = 0.022) in ADHF (A) and there was no difference between the groups (Log Rank P Value= 0.451) in NDHF (B).



A



B

**Appendix A.** ICD-10 codes for identification of heart failure.

<b>Code</b>	<b>Description</b>
I11.0	Hypertensive heart disease with (congestive) heart failure
I13.0	Hypertensive heart and renal disease with (congestive) heart failure
I13.2	Hypertensive heart and renal disease with both (congestive) heart failure and renal failure
I42.0	Dilated cardiomyopathy
I42.6	Alcoholic cardiomyopathy
I42.8	Other cardiomyopathies
I42.9	Cardiomyopathy, unspecified
I50.0	Congestive heart failure
I50.9	Heart failure, unspecified

## 5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso trabalho demonstrou, através da análise do perfil dos portadores de IC que internam em hospital terciário brasileiro, que as características clínicas e os desfechos intra-hospitalares diferem regionalmente, especialmente quando em comparação com a maioria das coortes de IC provenientes de grandes registros hospitalares dos Estados Unidos e de países europeus. Constatamos uma maior incidência de morte hospitalar e tempo de internação, provavelmente muito decorrente da organização do sistema de saúde brasileiro (escassas unidades de reabilitação para pacientes com doenças crônicas e limitação funcional significativa), características clínicas (maior índice de comorbidades nos nossos pacientes e maior gravidade de doenças de base) e aspectos culturais relacionados ao fim de vida (baixo número de altas para pacientes terminais falecerem em seu domicílio).

Analizamos a evolução hospitalar e pós-alta hospitalar de pacientes internados por ICAD comparada ao prognóstico de pacientes internados por outras causas, mas que apresentavam diagnóstico prévio de IC (ICND). Escassos estudos analisaram o motivo de óbito dos pacientes, apesar de sua prevalência ser bastante significativa. É plausível especular que pacientes que internam por IC tenham causas de óbito diferentes daquelas dos pacientes com IC que internam por outros motivos. Além disso, também é possível especular que pacientes que tenham diferentes motivos de morte apresentem diferentes preditores de óbito e, por conseguinte, necessitem diferentes estratégias de manejo.

Constatamos que pacientes internados com IC representam um grupo de alto risco, com elevada mortalidade intra-hospitalar, independentemente do motivo primário de internação em hospital terciário brasileiro. No ambiente hospitalar, poucas foram as mortes atribuídas a IC e, nos dois grupos, prevaleceram as mortes por causas não cardiovasculares, principalmente atribuídas a infecções. Identificamos que uma porção substancial da morbimortalidade hospitalar dos pacientes com IC foi associada a internações por causas secundárias, sendo que pacientes internados por outros motivos apresentaram preditores de óbito de relevância similar a dos pacientes com ICAD. Observamos que idade, alteração nos valores de ureia e de potássio, tempo de permanência e carga de comorbidades foram preditores de risco de mortalidade hospitalar.

No ambiente pós-hospitalar, encontramos escore de Charlson, idade e presença de DPOC como preditores independentes de morte em ambos os grupos. Merece destaque o escore de Charlson, que apesar de ser pouco estudado em IC, mostrou ser um

excelente preditor em ambos os grupos, tanto no cenário hospitalar como extra-hospitalar. Também enfatizamos, no ambiente pós-hospitalar, a presença de DPOC, que foi o preditor de maior magnitude nos pacientes com ICAD e um dos mais importantes nos pacientes com ICND, provavelmente estando relacionado à morte por insuficiência respiratória de forma significativa no período imediato pós-alta.

Poucos estudos que compararam populações com IC demonstraram que pacientes portadores de ICND não recebem os cuidados que sabidamente alteram o prognóstico da doença. Nossos achados também confirmaram essa impressão com, por exemplo, menor prescrição de betabloqueador nos pacientes com FEVE reduzida (64,7% ICND vs. 73,7% ICAD).

Ao compararmos a população que faleceu por causas cardiovasculares com aquela que faleceu por causas não cardiovasculares na amostra total, não houve diferença de sobrevida com mediana de acompanhamento de 46 meses. Também não encontramos diferença de mortalidade por todas as causas quando comparamos os pacientes com ICAD com os pacientes com ICND, sugerindo que esses pacientes apresentam prognóstico pós-alta muito semelhante em todos os períodos analisados. Entretanto, quando analisamos mais profundamente as causas de óbito em cada grupo, observamos que os pacientes com ICAD falecem principalmente por causas cardiovasculares, com grande destaque para IC, enquanto que os pacientes com ICND morrem por diversos motivos não cardiovasculares, tendo em vista suas múltiplas comorbidades e a heterogeneidade de sua população. Observamos que a morte causada por IC foi mais relevante no grupo ICAD e ocorreu principalmente em até 90 dias após a alta (29,2%), denotando a necessidade de se identificar e manejar de forma intensiva esses pacientes. Por outro lado, observamos grande incidência de morte por neoplasia nos primeiros 3 meses após a hospitalização (28,7%), o que foi mais relevante no grupo ICND.

Para entendermos mais adequadamente o prognóstico pós-alta dos pacientes, analisamos a curva de sobrevida dos pacientes em três estratos de FEVE (FEVE < 40%, FEVE 40-50% e FEVE > 50%). A proporção de pacientes nos estratos de FEVE no grupo ICAD foi muito semelhante à proporção do programa Get With The Guidelines®-Heart Failure, maior coorte internacional de IC, com predomínio de pacientes com FEVE > 40%. A análise da curva de sobrevida do grupo ICND não demonstrou nenhuma diferença entre os diferentes estratos de FEVE. Já no grupo ICAD, houve diferença entre os grupos, principalmente devido ao maior número de



mortes dos pacientes com FEVE preservada ( $p = 0,022$ ). Acreditamos que esse resultado esteja relacionado à ausência de terapias modificadores de prognóstico nesse grupo, além de se constituir em um grupo mais idoso e com mais comorbidades. Na nossa amostra, a média do escore de Charlson foi de 5,2 no FEVE > 50%, 4,7 no FEVE 40-50% e 4,6 no FEVE < 40%.

Nosso estudo demonstrou que independente do ambiente, os dois grupos de pacientes falecem de forma significativa por outros motivos que não a IC propriamente dita, apresentando diversos preditores independentes não relacionados à IC. Assim, negligenciar inadvertidamente outras comorbidades médicas em pacientes com IC pode representar uma perda de oportunidade para reduzir as admissões hospitalares, melhorar o cuidado da IC e diminuir os custos globais com essa patologia. Essas observações devem chamar a atenção para oportunidades de melhoria da qualidade assistencial e diminuição de custos associados ao cuidado com IC, independentemente da causa da internação hospitalar, enfatizando-se a necessidade de um manejo mais abrangente tanto da IC propriamente dita quanto das comorbidades associadas a ela nos pacientes com essa patologia.

Infelizmente, para pacientes com FEVE reduzida, não existe tratamento que reduza a morte ou a rehospitalização precoce além da otimização de terapias de acordo com os protocolos tradicionais de manejo de IC crônica. Além disso, não existem evidências para terapias direcionadas a pacientes com FEVE preservada. Em uma era de recursos limitados e pressões econômicas, reconhecer e entender melhor todos os aspectos relacionados à “fase vulnerável” é crucial. Devemos redirecionar as iniciativas de qualidade do cuidado e as pesquisas para a fase pós-alta hospitalar, o que parece ser a estratégia mais eficiente e custo-efetiva para lidar com a carga econômica e social que a IC gera.

Nossos achados têm importantes implicações, questionando-se a efetividade da generalização de condutas e resultados de pesquisas realizadas em contextos bastante diferentes de nossa realidade. Estimula-se que sejam realizados estudos com amostra mais representativa da população brasileira, a fim de analisar-se, de maneira mais minuciosa, diferentes contextos e fatores, como estrutura do sistema de saúde, aspectos culturais e socioeconômicos.

Por fim, nossa pesquisa sugere que, através da identificação precoce de pacientes de alto risco e do melhor entendimento das causas de óbito de pacientes com IC, independente do motivo principal da internação ou da FEVE, pode se propiciar a

melhora de modelos prognósticos e a criação de novas estratégias de cuidado customizadas para cada subgrupo de pacientes com IC, particularmente no período mais vulnerável da síndrome. Além disso cabe ressaltar que essas estratégias assistenciais podem não ter a mesma eficiência e efetividade entre países com diferentes características clínicas, étnicas, culturais e econômicas. Eventualmente, ensaios clínicos podem ser planejados para abordar especificamente diferentes motivos de óbito, amostras populacionais mais representativas dos pacientes com FEVE preservada e com ICND, visando à diminuição de sua morbimortalidade e o controle de seu custo para a sociedade.