



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

**PREVALÊNCIA E MORTALIDADE TOTAL DOS ESTÁGIOS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
EM IDOSOS DO ESTUDO ELSA-BRASIL.**

TESE DE DOUTORADO

ALTAIR IVORY HEIDEMANN JUNIOR

Porto Alegre

2023

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

**PREVALÊNCIA E MORTALIDADE TOTAL DOS ESTÁGIOS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
EM IDOSOS DO ESTUDO ELSA-BRASIL.**

Altair Ivory Heidemann Junior

Orientador: Prof. Dr. Murilo Foppa

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

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Heidemann Junior, Altair Ivory
PREVALÊNCIA E MORTALIDADE TOTAL DOS ESTÁGIOS DE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM IDOSOS DO ESTUDO
ELSA-BRASIL. / Altair Ivory Heidemann Junior. -- 2003.
61 f.
Orientador: Murilo Foppa.

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, 2003.

1. insuficiência cardíaca. 2. ecocardiografia. 3.
idosos. 4. epidemiologia. 5. prognóstico. I. Foppa,
Murilo, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

- À minha família: meus pais, pelo suporte e incentivo aos estudos. À minha esposa Cíntia que, ao enxergar que eu poderia ir mais longe, me deu o empurrão inicial nesta caminhada. Obrigado pelo apoio e companhia, que foram essenciais para chegar até aqui. Aos meus filhos Melissa e Mateus por ser meu estímulo de vida, que minhas conquistas sirvam de inspiração para vocês darem o seu melhor.
- Ao Professor Murilo Foppa, pelo incentivo, pelas cobranças para sempre fazer o melhor e pelo exemplo de conhecimento técnico, companheirismo e comprometimento.
- À Professora Ângela Santos, pelo empenho em oferecer sua ajuda e conhecimento para melhorar esse projeto.
- A todos os idealizadores e coordenadores do Estudo ELSA, pela qualidade técnica e determinação com que conduzem esta grande coorte multicêntrica, meu eterno agradecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	06
LISTA DE FIGURAS.....	07
LISTA DE TABELAS.....	08
RESUMO.....	09
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. CLASSIFICAÇÕES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	12
2.1 NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA).....	12
2.2 FUNÇÃO SISTÓLICA.....	13
2.3 ESTÁGIOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	15
3. FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA... 17	17
3.1 PREDITORES ELETROCARDIOGRÁFICOS.....	18
3.2 PREDITORES ECOCARDIOGRÁFICOS.....	18
3.3 ESCORES CLÍNICOS.....	19
4. ESTUDO ELSA-BRASIL.....	21
5. JUSTIFICATIVA.....	23
6. OBJETIVOS.....	24
7. HIPÓTESES.....	24
8. ARTIGO 1.	25
Prevalence and outcomes of American Heart Association stages of heart failure in the elderly population of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (The ELSA-Brasil study)	
9. ARTIGO 2.....	45
Role of individual features in AHA heart failure stages classification in total mortality prediction in the elderly from the ELSA Brasil study	
10. DISCUSSÃO GERAL DA TESE.....	53
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
DAC	Doença arterial coronariana
DVC	Doença cardiovascular
ECG	Eletrocardiograma
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
FA	Fibrilação atrial
HF	Heart failure
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICFep	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFer	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IMC	Índice de massa corpórea
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
MOGES	Morphofunctional phenotype, Organs involvement, Genetic inheritance pattern, Etiological annotation and the functional Status
NYHA	<i>NEW YORK HEART ASSOCIATION</i>
SAS	<i>Specific activity scale</i>
TTE	<i>Transthoracic echocardiography</i>
VE	<i>Ventrículo esquerdo</i>

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

Figure 1: Prevalence of HF stages in The ELSA participants 60 years and over stratified by sex.....	33
Figure 2: Kaplan-Meyer survival curves of The ELSA participants 60 years and over at baseline, according to heart failure stages.....	35

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1: Demographic and clinical data of The ELSA study participants 60 years and over by sex.....31

Table 2: Distribution of altered traits detected in the electrocardiogram (ECG) and in the transthoracic echocardiography (TTE) in The ELSA participants 60 years and over by sex.....32

Table 3: Distribution of risk factors and structural abnormalities in The ELSA study participants 60 years and over by heart failure stage.....34

Table S1: Use of heart failure medications among the ELSA study participants 60 years and older.....43

Table S2: Demographic and clinical data comparing The ELSA study participants 60 years and older included in the analysis with those not included.....44

ARTIGO 2

Table 1: Multivariable Cox proportional hazards ratios models for all-cause mortality in participants aged 60 years and over in the ELSA-Brasil study.....51

Table 2: Multivariable Cox proportional hazards ratios models for all-cause mortality, stratified by AHA heart failure stages in participants aged 60 years and over in the ELSA-Brasil study.....52

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que possui alta prevalência e morbidade, especialmente na população idosa. Para enfatizar sua evolução e progressão, a AHA (*American Heart Society*) propôs a classificação da IC em estágios. Indivíduos sem fatores de risco encontram-se no estágio 0, enquanto no estágio A encontram-se aqueles com algum fator de risco. No estágio B, são incluídos aqueles assintomáticos com alterações cardíacas estruturais ou funcionais, e no estágio C estão os indivíduos sintomáticos. O estágio D é composto daqueles com sintomas refratários ao tratamento. Nosso objetivo foi estimar a prevalência e a mortalidade dos estágios da IC nos indivíduos 60 anos ou mais de idade que participam do estudo ELSA-Brasil, utilizando dados demográficos, história médica pregressa, eletrocardiograma e ecocardiograma

Dentre os 2356 participantes da ELSA-Brasil incluídos neste estudo, as prevalências dos estágios de IC foram A: 1026 (44%), B: 557 (24%) e C: 269 (11%), com distribuição diferente entre os sexos ($p < 0,001$). As taxas de mortalidade de acompanhamento ao longo de 12 anos foram de 6%, 12%, 18% e 27%, com *hazard ratios* [IC 95%] de 1,85 [1,2-2,7], 2,59 [1,7-3,9] e 4,98 [3,3-7,6], respectivamente, em comparação aos 504 (21%) participantes considerados de baixo risco para desenvolver insuficiência cardíaca (estágio 0).

Uma análise adicional foi realizada para estimar o impacto de cada critério empregado na classificação por estágios na mortalidade total. Além da idade, sexo masculino e raça não branca, destacaram-se como fatores preditores para mortalidade o diabetes mellitus, a presença de fibrilação atrial, hipertrofia ou disfunção do VE ao ecocardiograma e a diminuição da capacidade funcional.

A utilização dos estágios de IC da AHA permite classificar indivíduos a partir de características relacionadas à IC e identificar aqueles de pior prognóstico entre os idosos de uma coorte brasileira. Encontramos uma prevalência alta de idosos com estágios pré sintomáticos (A e B) e sintomáticos de IC, semelhante a outras populações estudadas, reforçando a necessidade de identificação e categorização dos estágios da IC para a adequada compreensão e planejamento das políticas de saúde para idosos.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, ecocardiografia, idosos, epidemiologia, prognóstico.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a clinical syndrome that has a high prevalence and morbidity, especially in the elderly population. To emphasize its evolution and progression, the AHA (American Heart Society) proposed classifying HF into stages. Individuals without risk factors are in stage 0, while in stage A are those with some risk factors. Stage B includes asymptomatic individuals with structural or functional cardiac changes, and stage C includes symptomatic individuals. Stage D is comprised of those with symptoms refractory to treatment. Our objective was to estimate the prevalence and mortality of HF stages in individuals 60 years of age or older participating in the ELSA-Brazil study, using demographic data, past medical history, electrocardiogram and echocardiogram.

Among the 2356 ELSA-Brazil participants included in this study, the prevalence of HF stages were A: 1026 (44%), B: 557 (24%) and C: 269 (11%), with different distribution between the sexes ($p < 0.001$). Follow-up mortality rates over 12 years were 6%, 12%, 18% and 27%, with hazard ratios [95% CI] of 1.85 [1.2-2.7], 2.59 [1.7-3.9] and 4.98 [3.3-7.6], respectively, compared to 504 (21%) participants considered at low risk for developing heart failure (stage 0).

An additional analysis was carried out to estimate the impact of each criterion used in the stage classification on total mortality. In addition to age, male sex and non-white race, diabetes mellitus, the presence of atrial fibrillation, LV hypertrophy or dysfunction on echocardiography and decreased functional capacity stood out as predictors for mortality.

The use of the AHA HF stages allows classifying individuals based on HF-related characteristics and identifying those with the worst prognosis among the elderly in a Brazilian cohort. We found a high prevalence of elderly people with pre-symptomatic (A and B) and symptomatic stages of HF, similar to other populations studied, reinforcing the need to identify and categorize the stages of HF for the adequate understanding and planning of health policies for the elderly.

Keywords: heart failure, echocardiography, elderly, epidemiology, prognosis.

3. INTRODUÇÃO

Insuficiência cardíaca (IC) é a síndrome clínica manifestada por dispneia, fadiga e congestão pulmonar e periférica de causa cardíaca. A definição fisiopatológica de IC pode ser resumida como a incapacidade do coração para bombear sangue ao corpo em quantidade proporcional às suas necessidades ou às custas de aumento nas pressões de enchimento, ocasionando congestão hemodinâmica. A identificação de uma pressão capilar pulmonar elevada em repouso ou exercício em um estudo hemodinâmico invasivo é considerado o padrão-ouro, porém não é necessário nem factível realizá-lo na maioria dos casos. Dessa forma, seu diagnóstico é eminentemente clínico, combinando-se uma anamnese e exame físico com dados de laboratório, exames gráficos e de imagem.¹

A prevalência IC na população adulta varia de 1 a 3%, porém aumenta significativamente com a idade, chegando a 12% em pessoas acima de 60 anos,² sendo causa frequente de hospitalização nessa faixa etária.³

Uma metanálise mostrou que, quando realizado ecocardiograma sistematicamente, a presença de disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo, substratos anatômicos para a IC, pode chegar a 11,8% na população adulta.⁴ Em idosos, Em relação ao gênero, observa-se uma incidência de IC 52% maior em homens, após ajuste para a idade. Entretanto, devido à maior expectativa de vida do sexo feminino, a incidência em números absolutos é apenas 9% maior.⁵ Apesar de os negros estarem mais vulneráveis à IC devido aos efeitos da hipertensão durante a juventude, a diferença racial é atenuada após ajuste para a idade e presença de hipertensão arterial.⁶ Descreveu-se, também, que dentre os 20% mais pobres, há 61% mais chance de desenvolvimento da doença, e seu diagnóstico costuma se apresentar 3,5 anos antes das demais classes sociais.⁵

Em compasso com outras doenças cardiovasculares (DCVs), globalmente nota-se uma redução gradual na sua incidência nos últimos anos.⁵ O Brasil também tem acompanhado essa tendência. Após ter atingido o pico na década de 1980, desde então observou-se um declínio progressivo. Em 2011, 18% das mais de 384 mil mortes por DCVs foram atribuídas à IC no Brasil. Associa-se esse declínio na mortalidade por DCVs

à intervenção precoce nos fatores de risco e à evolução no tratamento dessas doenças.⁷ Por outro lado, nos EUA, a partir de 2015, houve uma mudança nesta tendência, principalmente por substancial aumento nas mortes por IC.⁸

A letalidade da doença permanece muito elevada, pior do que alguns tipos de câncer. Após a primeira internação por IC, ela pode chegar a mais de 65% após cinco anos de seguimento, independentemente da presença ou não de disfunção sistólica do VE.⁹

2. CLASSIFICAÇÕES DE IC

As definições contemporâneas das principais sociedades de cardiologia mundial se diferenciam em alguns detalhes, porém compartilham os seguintes elementos em comum: identificação da IC como uma síndrome clínica, com sinais e sintomas inespecíficos (dispneia, congestão pulmonar ou periférica, fadiga, intolerância ao exercício) e alteração cardíaca estrutural ou funcional. Os modelos que se destacam são baseados na classe funcional (NYHA), função sistólica, progressão (estágios), etiologia (diversas classificações incluindo causas mais e menos prevalentes), MOGES que inclui avaliação genética (Morphofunctional phenotype, Organs involvement, Genetic inheritance pattern, Etiological annotation and the functional Status) e INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), utilizada para listar pacientes em terapias avançadas, como transplante ou dispositivo de assistência ventricular).¹⁰ Para o presente estudo, irei explorar os três primeiros modelos de classificação da IC.

2.1 NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA)

Em 1964, a *New York Heart Association* (NYHA) publicou os critérios baseados na severidade dos sintomas de IC, de I a IV (tabela 1).^{11,12}

Tabela 1: Classificação funcional da insuficiência cardíaca da *New York Heart Association*

CLASSE FUNCIONAL	DEFINIÇÃO
Classe I	Sem limitações; a atividade física rotineira não causa fadiga exagerada, dispneia, palpitações ou angina
Classe II	Pequena limitação na atividade física; esses pacientes permanecem confortáveis em repouso; a atividade física rotineira resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou angina
Classe III	Limitação importante na atividade física; atividades menores do que as rotineiras produzem sintomas; pacientes permanecem confortáveis em repouso
Classe IV	Incapacidade de desempenhar qualquer atividade física sem desconforto; sintomas de insuficiência cardíaca ou angina presentes mesmo em repouso; agravamento do desconforto com qualquer atividade física

DUNCAN, B. B. et al. (org.). Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2022. 2 v. Cap 96.

Em 1981, Goldman propôs a adoção da SAS (*Specific activity scale*). São cinco perguntas que descrevem atividades diárias e corriqueiras a partir das quais se classifica o paciente entre as classes I e IV. Diferentemente da classificação NYHA, que é baseada em critérios subjetivos para graduar a limitação à atividade física, a SAS, através de questões objetivas, como tomar banho sem interrupção e arrumar a cama, apresentou uma reprodutibilidade melhor do que os critérios isolados da NYHA (73% x 56% $p < 0,05$), ao serem comparadas com o teste ergométrico. O teste foi validado para ser aplicado inclusive por não-médicos, devido à sua simplicidade.¹³

2.2 FUNÇÃO SISTÓLICA

A medida mais amplamente utilizada para avaliação da função sistólica do VE é a fração de ejeção (FE), que é a variação percentual do volume do ventrículo esquerdo entre a diástole e a sístole. A FE é utilizada para categorizar a IC em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, quando abaixo ou igual a 40% (ICFEr) e a com fração de ejeção preservada, maior ou igual a 50% (ICFEp). Determinou-

se como *mild reduced* (ICFEmr) a IC com valores entre 41 e 49%.¹⁴ Esta divisão permanece útil na prática clínica, pois ambas diferem no perfil demográfico de pacientes acometidos, condições comórbidas associadas, prognóstico e resposta ao tratamento. Estudos de coorte populacional mostraram que metade dos casos de IC são categorizados como ICFEp.¹⁵

A ICFEr é iniciada após um evento índice que danifica o músculo cardíaco, ou por perda de miócitos funcionantes ou pela redução na capacidade do miocárdio de gerar força, impedindo que o coração contraia normalmente. Este evento índice pode ter um início abrupto, como no caso de um infarto; ter um início gradual ou insidioso, como no caso da hipertensão arterial; ou pode ser hereditário, como no caso de cardiomiopatias genéticas. Independentemente da sua natureza, o ponto comum desses eventos índice é que todos eles, de alguma forma, produzem um declínio na capacidade de bombeamento do coração. As alterações circulatórias decorrentes da perda função de bomba miocárdica, como hipotensão arterial persistente, ativam uma série de mecanismos compensatórios levando a alterações na frequência cardíaca e na contratilidade cardíaca, retenção de sal e água e vasoconstrição periférica.¹⁶

Atualmente, o tratamento da ICFEr se baseia em quatro pilares de classe de medicamentos que alteram a história natural da IC, com redução na mortalidade demonstrada em ensaios clínicos. Compõem o tratamento atual da ICFEr os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina associados aos inibidores na neprilisina, betabloqueadores, antagonistas mineralocorticoides e as glifozinas.¹⁷⁻²⁰

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) representa uma síndrome clínica altamente heterogênea, afetada em seu desenvolvimento e progressão por muitas comorbidades. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo pode ser uma manifestação de diversas combinações de condições cardiovasculares, metabólicas, pulmonares, renais e geriátricas.²¹ A maioria dos pacientes apresenta mais de um deles, e sua interação resulta no desenvolvimento da doença.²²

Diferentemente da ICFEr, o tratamento farmacológico da ICFEp mostrou um benefício menor na mortalidade. As recomendações atuais se baseiam, principalmente,

no controle das condições comórbidas e em medidas não farmacológicas como exercício, dieta, perda de peso e reabilitação cardíaca. As glifozinas têm demonstrado redução de hospitalizações em pacientes com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, além de redução em desfecho composto com mortalidade, especialmente nos diabéticos ou obesos.²³⁻²⁵

2.3 ESTÁGIOS DA IC

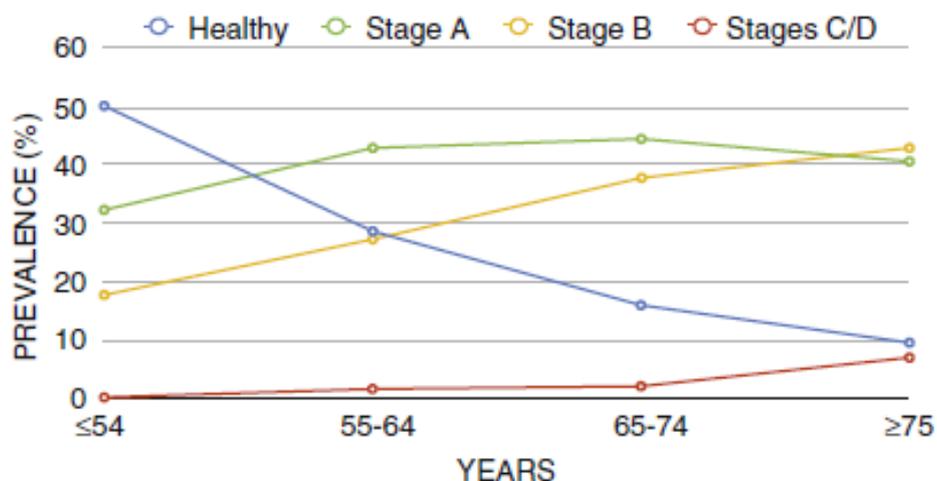
Em 2001, a Sociedade Americana de Cardiologia (AHA) introduziu uma nova classificação enfatizada na evolução e progressão da doença. O grupo de especialistas afirmou que a nova classificação não exclui a anterior, mas a complementa. A primeira é baseada em uma avaliação subjetiva do médico e pode mudar rapidamente em um curto período. O tratamento, entretanto, não altera conforme a mudança de classe funcional. Dessa forma, foram propostos 4 estágios que são evolutivos e não retroagíveis. São eles:

- Estágio A: identifica pacientes em risco de desenvolver IC, porém sem doença cardíaca estrutural nem sintomas. Exemplos: hipertensão artéria sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), diabetes mellitus (DM), obesidade, história de uso de droga cardiotoxicidade ou abuso de álcool, história de febre reumática, história familiar de miocardiopatia.
- Estágio B: pacientes com cardiopatia estrutural, porém ainda sem sintomas. Exemplos: Ventrículo esquerdo com fibrose, hipertrofia, dilatação, disfunção sistólica global ou segmentar, disfunção diastólica ou doença valvar assintomática.
- Estágio C: dispneia ou fadiga atuais ou sintomas prévios de IC.
- Estágio D: pacientes com hospitalizações frequentes, em fila de transplante, suporte com inotrópicos ou dispositivo de assistência circulatória.²⁶

Deve-se considerar que é difícil definir a real prevalência dos estágios A e B na população geral devido à necessidade sistemática de realizar exames de imagem, sendo a maior parte desses dados obtidos em coortes e estudos transversais com amostras determinadas. No estudo ARIC, que incluiu 6118 participantes de 67 a 91 anos, nos EUA, 52% foram categorizados no estágio A e 30% no B. Dados do estudo americano

que utilizou as coortes Framingham (Offspring e Terceira geração) com 6770 pessoas com média de idade de 52 anos, mostrou 36% deles no estágio A e 24% no B. Houve incremento linear do estágio B conforme a idade (figura 1), partindo de 18% para pessoas abaixo dos 54 anos para 43% para aqueles acima de 75 anos.²⁷

Figura 1: Prevalência dos estágios de IC no estudo Framingham, Massachusetts.²⁷



Baseado na Figura 1 do artigo de Xanthakis et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail.* 2016;4(10):808–15.

A literatura sobre os estágios pré-clínicos da IC no Brasil é escassa. Ribeiro et al descreveram, em 2016, as prevalências de fatores de risco cardiovasculares (Estágio A) em adultos acima de 18 anos do Brasil. Dentre os principais fatores de risco descritos, destaca-se as prevalências de hipertensão (29%), dislipidemia (17%), diabetes (7%) e tabagismo (15%).⁷

A prevalência de IC pré-sintomática (Estágio B) variou de 11 a 43% na metanálise de Bergamasco et al.²⁸ A grande variação pode ser atribuída às características clínicas e demográficas e à escolha das características específicas utilizadas para definir o estágio B entre os estudos. Em 2021, as principais sociedades mundiais de IC publicaram uma recomendação para a definição universal e classificação

da IC, com objetivo principal de uniformizar a classificação da IC. Na definição do estágio B, foi incluída a presença de biomarcadores elevados: peptídeo natriurético (BNP) ou troponina. Essa estratégia aumentou a prevalência do estágio B de 16% para 43% em dados agregados de estudos de coorte, mas não impactou a identificação de pacientes que evoluíram para o estágio sintomático da IC.¹⁰

Aqueles com manifestação clínica da doença são classificados como Estágio C, composto por pacientes com sintomas clínicos atuais ou prévios de IC, e seu diagnóstico depende de uma avaliação adequada de fadiga ou dispneia relacionada a um quadro cardíaco. A definição de IC sintomática é ainda mais difícil em estudos de base populacional, pois a precisão dos questionários para identificar a capacidade funcional objetiva dos participantes a partir do relato de sintomas é subótima em pacientes com IC leve.²⁹

A maioria dos pacientes no estágio C é atualmente diagnosticada e tratada em regime ambulatorial, enquanto o estágio D abrange pacientes com doença avançada refratária à terapia de IC, resultando em hospitalizações recorrentes. Foi demonstrado que a IC sintomática (abrangendo os estágios C e D) afeta aproximadamente 12% dos pacientes idosos, com mortalidade anual superior a 20%.^{4,30-32}

Um estudo realizado em um programa de atenção primária no Brasil com 633 participantes acima de 45 anos, encontrou uma prevalência do estágio C de 9%.³³ O estudo de registro BREATHE analisou pacientes hospitalizados com IC no Brasil e descreveu as comorbidades e achados ecocardiográficos nos estágios C e D. Nesta população, descreveu as prevalências de hipertensão (71%), diabetes (34%) e fração de ejeção reduzida (60%).³⁴

3. FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE IC

A complexidade da doença e a dificuldade de diagnóstico nas fases iniciais motivou a realização de estudos na tentativa de identificação de fatores preditores de IC. Devido à longa história natural dos estágios iniciais assintomáticos da IC, é

importante a identificação dos pacientes com maior risco de evoluir para o estágio sintomático. Dessa forma, os exames de imagem não invasivos, como o eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiograma, apresentam papel relevante na identificação de preditores de IC.

3.1 PREDITORES ELETROCARDIOGRÁFICOS

A hipertrofia eletrocardiográfica do VE (HVE) está associada a um risco aumentado de IC, independentemente de sua associação com hipertensão. Embora o risco relativo de IC associada à HVE seja maior na faixa etária mais jovem, o risco absoluto é maior na faixa etária mais avançada. A HVE pode promover isquemia miocárdica pelo aumento do consumo de oxigênio miocárdico com a concomitante diminuição da reserva de fluxo coronariano. A HVE eletrocardiográfica, por sua vez, aumenta o risco de doença coronariana, incluindo IM, um potente fator de risco de IC. Além disso, a apoptose ou morte celular, observada no miocárdio hipertrofiado, pode piorar o remodelamento cardíaco patológico que pode progredir para disfunção do VE e IC.³⁵

Além da hipertrofia do VE, destacam-se como fatores de risco para do desenvolvimento de IC o bloqueio do ramo esquerdo e o QT longo. Eles indicam anormalidades de condução e repolarização ventricular, respectivamente. Esses parâmetros refletem disfunção miocárdica subjacente e estão associados a um aumento do risco de IC e mortalidade.³⁵

3.2 PREDITORES ECOCARDIOGRÁFICOS

A dilatação do VE está associada a um risco aumentado de IC. A dilatação ventricular pode representar uma resposta inicial do coração em insuficiência para restaurar o volume sistólico (mecanismo de Frank-Starling). O aumento concomitante no consumo de oxigênio do miocárdio e no estresse da parede, por outro lado, pode neutralizar essa resposta compensatória, reduzindo o débito cardíaco ³⁵.

Da mesma forma, o aumento da massa do VE (hipertrofia) também está associado a um risco aumentado de IC. Quando identificada por ecocardiografia, indica um aumento da carga de trabalho miocárdico devido à hipertensão.

A disfunção sistólica assintomática do VE está associada à ativação de vias neuro-hormonais, juntamente com alterações celulares e moleculares nos miócitos cardíacos e na matriz extracelular, resultando na progressão de alterações estruturais e funcionais cardíacas subclínicas para IC evidente.³⁶

O comprometimento do enchimento diastólico do VE, indicado pelo pico do Doppler tecidual reduzido da onda e' ou da relação do Doppler E/e' alta, também tem sido associado à IC incidente.³⁷

A doença valvular, identificada pela presença de um sopro precordial clinicamente significativo, tem sido associada a um risco aumentado de IC. A sobrecarga hemodinâmica sobre os ventrículos imposta pela doença valvar, embora inicialmente tolerada por mecanismos compensatórios como hipertrofia ou dilatação ventricular, eventualmente levará à disfunção miocárdica e à IC evidente. O tratamento cirúrgico de doenças estenóticas e regurgitantes da válvula mitral e aórtica tem sido associado a uma melhoria acentuada na função e sobrevivência do VE.³⁸

3.3 ESCORES CLÍNICOS

Entre os estudos que utilizaram coortes para identificar os preditores de IC se destaca o estudo realizado por Ho et al, publicado em 2016, no qual foram analisadas 4 grandes coortes (MESA, PREVEND, CHS E FHS), um dos poucos estudos que buscou preditores de ICFEr e ICFEp separadamente, encontrando preditores diferentes para cada subtipo. Os fatores preditores para ICFEp incluíram idade, pressão arterial sistólica, IMC, colesterol HDL, tratamento anti-hipertensivo e história prévia de infarto do miocárdio. Para ICFEr os fatores preditores foram os mesmos da ICFEp acrescentando-se sexo, pressão arterial diastólica, tabagismo, hipertrofia do ventrículo esquerdo no eletrocardiograma, bloqueio de ramo esquerdo e história prévia de acidente vascular cerebral. Nota-se que sexo não foi fator preditor para ICFEp conforme era esperado e história prévia de IAM foi associado aos dois subtipos, porém mais fortemente a ICFEr.

Apesar de o estudo apresentar validação interna e externa, sabemos que as características da população analisada, majoritariamente norte americana, são diferentes da população brasileira.³⁹

De Boer et al, em 2018, publicou estudo no qual as mesmas quatro grandes coortes eram analisadas, somando-se aos preditores de fatores de risco e exame físico, a análise de biomarcadores. Neste trabalho, os subtipos de IC também foram abordados separadamente, tendo se encontrado resultados de associação aos biomarcadores diferentes entre cada uma delas. O BNP e a relação entre albuminúria e creatinúria foram preditores de ICfEp e ICfEr, sendo esse último subtipo também associado a proteína C reativa, troponina ultrasensível, e D-dímero. A associação a diferentes biomarcadores pode evidenciar o mecanismo fisiopatológico dos dois subtipos: enquanto a ICfEr apresenta associação com marcadores de lesão miocárdica como a troponina, a ICfEp possui maior associação com marcadores de disfunção endotelial.⁴⁰

O escore H₂FPEF, em 2018, buscou unir critérios clínicos e ecocardiográficos para criar um escore para predição de ICfEp em pacientes com dispneia inexplicada por outras comorbidades. Neste escore a variável com maior peso foi fibrilação atrial permanente ou paroxística (3 pontos), seguida de obesidade (2 pontos), tratamento com mais de 2 drogas anti-hipertensivas, E/e' > 9, idade > 60 anos e pressão na sistólica na artéria pulmonar > 35 mmHg. Nesse escore o uso do peptídeo natriurético não adicionou capacidade diagnóstica.⁴¹

Em 2019 foi publicado por Kahn et al, a PCP-HF tool, uma equação preditora de IC nos próximos 10 anos, com o objetivo de ser aplicada na atenção primária de modo a aplicar uma estratégia mais intensiva nos pacientes com maior risco de desenvolvimento da doença. Nessa calculadora os fatores de risco associados são idade, sexo, raça, tabagismo, IMC, pressão arterial sistólica, tratamento anti-hipertensivo, glicose de jejum, tratamento para diabetes, colesterol total e HDL e duração do complexo QRS. Novamente, o estudo englobava população norte americana e europeia, sem validação na população brasileira.⁴²

Revisão sistemática de Gallagher et al, publicada em 2019 evidencia que a maioria dos estudos até então realizados para predição de insuficiência cardíaca não

levam em conta a classificação quanto a fração de ejeção, carecem de validação externa ou foram realizados em populações específicas como, por exemplo, pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.⁴³

Ainda em 2019, foi publicado um escore para diagnóstico de IC FEp por Pieske et al.⁴⁴ Utilizando-se de sinais, sintomas, fatores de risco, ecocardiograma e peptídeo natriurético e o emprego de testes de avaliação funcional nos casos duvidosos com escore intermediário.

Publicação recente de 2020 de Selvaraj et al, estudo no qual foram aplicados dois algoritmos diagnósticos de IC FEp (HFA-PEFF escore e H2FPEF) na população do estudo ARIC do qual a maioria dos indivíduos era assintomática. Os pacientes com dispneia inexplicada e escore alto nos dois algoritmos apresentavam risco de hospitalização e morte equivalentes ao diagnóstico de IC FEp, definido como FE preservada ($\geq 50\%$) mais qualquer evento de IC adjudicado ou diagnóstico médico de IC.⁴⁵

Além disso, biomarcadores têm sido empregados em modelos de predição de IC. Dentre estes, os peptídeos natriuréticos têm se mostrado como maior preditor independente de IC. Além de possuir alto valor preditivo negativo (94-98% para valores < 50 pg/mL de BNP) , o estudo STOP HF evidenciou que o rastreamento baseado no peptídeo natriurético reduz desfechos combinados de IC e internação por eventos cardiovasculares maiores, devido ao diagnóstico precoce e tratamento adequado.⁴⁶ Além dos peptídeos natriuréticos, outro biomarcador que se mostrou preditor de IC foi a troponina ultra sensível, porém apenas para IC FEr e não para IC FEp, em estudo de Xiaoming et al, publicado em 2018.⁴⁷

4. ESTUDO ELSA-BRASIL

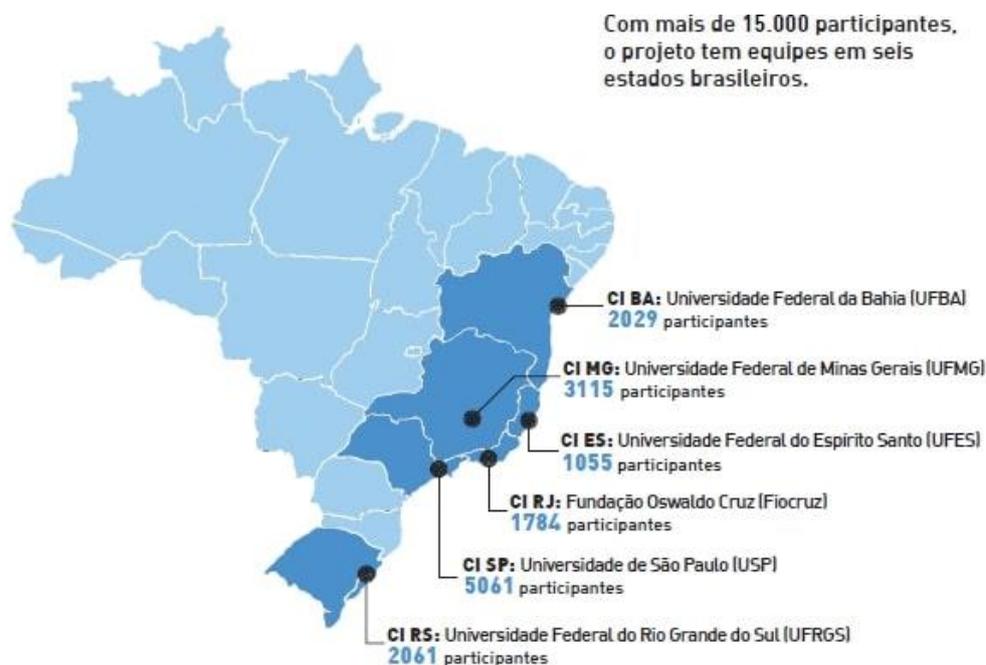
O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma investigação multicêntrica de coorte composta por 15 mil funcionários de seis instituições públicas de ensino superior e pesquisa das regiões Nordeste, Sul e Sudeste do Brasil. Foram incluídas pessoas de 35-74 anos entre 2008 e 2010 com o objetivo principal de investigar

a incidência e os fatores de risco para doenças crônicas, em particular, as cardiovasculares e o diabetes.

Em cada centro integrante do estudo, os sujeitos da pesquisa foram entrevistados e realizaram exames complementares como ECG, coleta de sangue e medida da pressão arterial. Nas entrevistas são avaliados aspectos como condições de vida, diferenças sociais, relação com o trabalho, gênero e especificidades da dieta da população brasileira. Ecocardiograma transtorácico foi realizado em todos os participantes acima de 60 anos e em uma amostra aleatória de 10% da coorte.

O acompanhamento dos participantes é realizado por contato telefônico anual, retornos programados aos centros de pesquisa a cada 3 a 4 anos, e pesquisa em bases de dados nacionais de mortalidade. Todas as internações hospitalares identificadas são e sua causa adjudicada.^{48,49}

Além de fomentar o desenvolvimento de novas investigações, o estudo será fundamental para a adequação de políticas públicas de saúde às necessidades nacionais. O ELSA tornou-se possível pelo interesse do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia em realizar pesquisas nacionais de grande porte sobre a saúde da população adulta no Brasil.



Fonte: <http://elsabrasil.org/sobre/>

5. JUSTIFICATIVA

Há pouca evidência de base populacional sobre o perfil e o prognóstico da insuficiência cardíaca em brasileiros, pois os dados atuais derivam, principalmente, de estudos de pacientes sintomáticos com IC, hospitalizados ou a partir de dados secundários.^{50,51} Além disso, a avaliação sistemática dos estágios pré-clínicos é escassa e baseada em amostras pouco representativas da população brasileira.³³

O impacto prognóstico da estratégia de categorização da IC, principalmente em uma população multiétnica como a do Brasil, precisa ser mais bem estudado. Uma das principais finalidades do refinamento na compreensão da história natural da insuficiência cardíaca é a adoção de medidas públicas de prevenção proporcionais à elevada prevalência e letalidade desta doença.

O estudo ELSA-Brasil oferece oportunidade de ampliar o conhecimento sobre o perfil dos estágios da IC em uma população idosa de vida livre e com maior probabilidade de ter IC. Para isso, nós investigamos na amostra do ELSA com mais de >60 anos que realizaram ECG E ECO na linha de base a prevalência dos estágios e seu impacto na discriminação na mortalidade (ARTIGO) e investigar o impacto de cada fator relacionado à IC na mortalidade total (COMUNICAÇÃO BREVE).

6. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Descrever nos participantes com 60 anos ou mais em uma coorte da população adulta brasileira (estudo ELSA-Brasil) a prevalência dos estágios de insuficiência cardíaca da AHA e suas características.

Objetivos secundários:

- 1) Descrever a mortalidade por estágios no seguimento de 12 anos do estudo.
- 2) Investigar a associação entre cada componente usado na classificação com mortalidade total.

7. HIPÓTESES

Hipótese principal:

A prevalência dos estágios de IC nos idosos do ELSA é similar à descrita na literatura.

Hipóteses secundárias:

- 1) A mortalidade total é diferente entre os indivíduos de acordo com os estágios da IC.
- 2) Os critérios utilizados na classificação dos estágios da IC estão associados à mortalidade, independentemente dos estágios.

10. DISCUSSÃO GERAL DA TESE

Encontramos diferenças na prevalência dos fatores de risco na população estudada (estágio A) em comparação com outro estudo brasileiro. Ribeiro et al descreveram, em adultos acima de 18 anos, uma proporção menor de hipertensão (29% vs 59%), dislipidemia (17% vs 49%) e diabetes (7% vs 28%) com maior prevalência de tabagismo (15% vs 9%).⁷ Por outro lado, a prevalência de 29% de IC pré-sintomática em nossa coorte (Estágio B) se enquadrava na faixa de 11 a 43% descrita em uma metanálise.²⁸

Nossa prevalência de IC sintomática foi de 13% usando um questionário simplificado para avaliar os sintomas, o que está de acordo com outros estudos de coorte em idosos.^{30,31} No entanto, existe uma sobreposição substancial entre os sintomas e a capacidade cardiopulmonar funcional medida objetivamente em pacientes com IC leve.²⁹ Apesar dessas limitações, a classe funcional em nossos dados também foi consistente com o gasto energético semanal em atividade física, conferindo robustez aos nossos resultados. É digno de nota que 83% dos participantes do estágio C apresentaram valores normais para fração de ejeção do VE, com 50% daqueles com anormalidades mostrando hipertrofia do VE e 45% disfunção diastólica. Esses achados reforçam a alta prevalência de IC com fração de ejeção preservada em participantes sintomáticos.

Identificamos uma associação entre os estágios da IC e a mortalidade em longo prazo, abrangendo um acompanhamento de 12 anos. O aumento da mortalidade pode estar relacionado a outras características capturadas pelos estágios da IC, como comorbidades, idade de início, fração de ejeção do VE e acesso ao tratamento.⁵²

Na análise multivariada, que incluiu toda a amostra e características individuais que fazem parte da classificação dos estágios da IC, obteve-se uma melhor discriminação dos que foram a óbito em comparação com a utilização de modelos que incluíam apenas a classificação dos estágios.

Dentre aqueles que se encontravam no estágio A, o diabetes emergiu como um importante marcador de mortalidade, o que é consistente com resultados de estudos anteriores.⁵³ A obesidade, por outro lado, não foi independentemente

associada à morte. Não pudemos explorar as razões para esse achado, mas hipóteses como o paradoxo da obesidade, a presença de comorbidades ou colinearidade com outras covariáveis clinicamente relevantes como diabetes podem ser consideradas.⁵⁴

Considerando apenas os indivíduos classificados no estágio B, a presença de qualquer anormalidade maior no ECG (HR 2,75) ou com anormalidades específicas, como alterações maiores no ST-T (HR 2,05) e fibrilação ou flutter atrial (HR 3,81) permaneceram preditores significativos para óbito após ajuste multivariável.

O papel central da limitação físico-funcional no estágio C é destacado pelo seu risco significativo após ajuste para covariáveis demográficas (HR de 4,38). Semelhante a esse achado, Ahmed descreveu em 2006, em uma coorte de participantes com fração de ejeção preservada, um risco progressivo de morte ou hospitalização em todos os níveis da classe funcional.⁵⁵

Futuramente, além da mortalidade por todas as causas, dados relevantes como a mortalidade cardiovascular e internações por IC serão disponibilizados pelo estudo ELSA. Com base nessas novas informações, será possível determinar os fatores de risco para IC incidente e, eventualmente, criar um escore de risco brasileiro para a incidência de IC em idosos.

Para poder determinar a história natural dos estágios da IC, sugere-se a realização de uma nova aquisição de ECG e ecocardiograma nos participantes do ELSA que realizaram esses exames no início do estudo. Dados evolutivos podem ampliar o conhecimento e identificar os fatores que os levaram a progredir no estágio de IC e, conseqüentemente, determinar um acréscimo no risco de mortalidade desses indivíduos.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a prevalência de IC em idosos brasileiros reflete aquela descrita em outras populações. Além disso, a grande proporção de indivíduos categorizados nos estágios pré-sintomáticos da AHA e o risco de mortalidade progressivo observado com a evolução da IC ao longo dos estágios, juntamente com a disponibilidade de tratamentos para IC baseados em evidências, indicam a importância de identificar pessoas em risco de IC no planejamento de políticas de saúde, especialmente em idosos.

Adicionalmente, descrevemos o impacto dos fatores individuais no risco de morte de acordo com os estágios da IC. A integração dos parâmetros de diabetes, ECG e ecocardiograma fornece uma abordagem multifacetada para a avaliação de risco que pode não ser capturada apenas pela classificação dos estágios da IC. Uma melhor compreensão do papel dos preditores individuais pode ajudar a refinar a estratificação da IC e, conseqüentemente, a implementação de intervenções de forma mais eficiente, mitigando a carga da IC e aprimorando a assistência aos pacientes.

A complexidade com que se deu a implementação e execução da coorte ELSA, com a realização sistemática de exames cardiológicos, sinaliza as dificuldades potenciais em caso de adoção de uma estratégia semelhante no sistema público de saúde. Ressalta-se, portanto, a importância de a otimização de estratégias de rastreamento, assim como o uso de biomarcadores, estarem incorporadas aos desfechos relevantes. Ao se disponibilizar tratamentos para IC baseados em evidências, reforça-se a importância de identificar pessoas em risco de IC no planejamento de políticas de saúde, especialmente em idosos.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lam CSP. 51 - Heart Failure with Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction braunwald. 2022:29.
2. Riet EES van, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review: Prevalence of heart failure and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:242–252.
3. Braunwald E. Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. *N Engl J Med* 1997;**337**:1360–1369.
4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1342–1356.
5. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet* 2018;**391**:572–580.
6. Silverman MG, Patel B, Blankstein R, Lima JAC, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. Impact of Race, Ethnicity, and Multimodality Biomarkers on the Incidence of New-Onset Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol* 2016;**117**:1474–1481.
7. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation* 2016;**133**:422–433.
8. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res* 2021;**128**:1421–1434.
9. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2476–2486.
10. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa J, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferović P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:352–380.
11. Original source: Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis, 6th edition Boston, Little, Brown and Co. 1964, p 114.

12. DUNCAN, B. B. et al. (org.). *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2022. 2 v.
13. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;**64**:1227–1234.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:e147–e239.
15. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Sousa A de, Oliveira AG, on behalf of the EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:531–539.
16. Hasenfuss G. 47 - Pathophysiology of Heart Failure braunwald. *HEART Fail* 2022:32.
17. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685.
18. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet* 1999;**353**:2001–2007.
19. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 1999;**353**:9–13.
20. Packer M, Krum H, Castaigne A. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001.
21. Anker SD, Usman MS, Anker MS, Butler J, Böhm M, Abraham WT, Adamo M, Chopra VK, Ciccoira M, Cosentino F, Filippatos G, Jankowska EA, Lund LH, Moura B, Mullens W, Pieske B, Ponikowski P, Gonzalez-Juanatey JR, Rakisheva A, Savarese G, Seferovic P, Teerlink JR, Tschöpe C, Volterrani M, Von Haehling S, Zhang J, Zhang Y, Bauersachs J, Landmesser U, Zieroth S, Tsioufis K, Bayes-Genis A, Chioncel O, Andreotti F, Agabiti-Rosei E, Merino JL, Metra M, Coats AJS, Rosano GMC. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail* 2023;**25**:936–955.
22. Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, Van Craenenbroeck EM. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Front Physiol* 2019;**10**:638.
23. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA de, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang C-E, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma

- S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1089–1098.
24. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner–La Rocca H-P, Choi D-J, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451–1461.
 25. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, Hovingh GK, Kitzman DW, Lindegaard ML, Møller DV, Shah SJ, Treppendahl MB, Verma S, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Chopra V, Ezekowitz J, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovsky V, Merkely B, Núñez J, Perna E, Schou M, Senni M, Sharma K, Van Der Meer P, Von Lewinski D, Wolf D, Petrie MC. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2023:NEJMoa2306963.
 26. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:2101–2113.
 27. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail* 2016;**4**:808–815.
 28. Bergamasco A, Luyet-Déruaz A, Gollop ND, Moride Y, Qiao Q. Epidemiology of Asymptomatic Pre-heart Failure: a Systematic Review. *Curr Heart Fail Rep* 2022;**19**:146–156.
 29. Zimmerman A, Da Silveira AD, Borges MS, Engster PHB, Schaan TU, De Souza GC, De Souza IPMA, Ritt LEF, Stein R, Berwanger O, Vaduganathan M, Rohde LE. Functional assessment based on cardiopulmonary exercise testing in mild heart failure: A multicentre study. *ESC Heart Fail* 2023;**10**:1689–1697.
 30. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, Konety S, Kucharska-Newton A, Sueta CA, Mosley TH, Wright JD, Coresh J, Heiss G, Folsom AR, Solomon SD. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2017;**135**:224–240.
 31. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Rodeheffer RJ. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages: Application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure Staging Criteria in the Community. *Circulation* 2007;**115**:1563–1570.
 32. Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart* 2022;**108**:1351–1360.

33. Jorge AL, Rosa MLG, Martins WA, Correia DMS, Fernandes LCM, Costa JA, Moscovitch SD, Jorge BAL, Mesquita ET. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail* 2016;**22**:153–157.
34. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, Almeida DR. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2015.
35. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am* 2004;**88**:1145–1172.
36. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:569–582.
37. Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:215–227.
38. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, ESC/EACTS Scientific Document Group, Neumann F-J, Myers P, Abdelhamid M, Achenbach S, Asteggiano R, Barili F, Borger MA, Carrel T, Collet J-P, Foldager D, Habib G, Hassager C, Irs A, Jung B, Jahangiri M, Katus HA, Koskinas KC, Massberg S, Mueller CE, Nielsen JC, Pibarot P, Rakisheva A, Roffi M, Rubboli A, Shlyakhto E, Siepe M, Sitges M, Sondergaard L, Sousa-Uva M, Tarantini G, Zamorano JL, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, ESC National Cardiac Societies, Benchabi Y, Chilingaryan A, Metzler B, Rustamova Y, Shumavets V, Lancellotti P, Smajic E, Trendafilova-Lazarova D, Samardzic J, Karakyrriou M, Palecek T, Sanchez Dahl J, Meshaal MS, Palm K, Virtanen M, Bouleti C, Bakhutashvili Z, Achenbach S, Boutsikou M, Kertész AB, Danielsen R, Topilsky Y, Golino P, Tuleutayev R, Elezi S, Kerimkulov A, Rudzitis A, Glaveckaite S, Sow R, Demarco DC, Bulatovic N, Aouad A, Van Den Brink R, Antova E, Beitnes JO, Ochala A, Ribeiras R, Vinereanu D, Irtyuga O, Ivanovic B, Simkova I, González Gómez A, Sarno G, Pedrazzini GB, Bsata W, Zakhama L, Korkmaz L, Cherniuk S, Khanji MY, Sharipov I. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;**43**:561–632.
39. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, Levy D. Predictors of New-Onset Heart Failure: Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:279–286.
40. Boer RA de, Naylor M, deFilippi CR, Enserro D, Bhambhani V, Kizer JR, Blaha MJ, Brouwers FP, Cushman M, Lima JAC, Bahrami H, Harst P van der, Wang TJ, Gansevoort RT, Fox CS, Gaggin HK, Kop WJ, Liu K, Vasan RS, Psaty BM, Lee DS, Hillege HL, Bartz TM, Benjamin EJ, Chan C, Allison M, Gardin JM, Januzzi JL, Shah SJ, Levy D, Herrington DM, Larson MG, Gilst WH van, Gottdiener JS, Bertoni AG, Ho JE. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:215.

41. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018;**138**:861–870.
42. Khan SS, Ning H, Shah SJ, Yancy CW, Carnethon M, Berry JD, Mentz RJ, O'Brien E, Correa A, Suthahar N, Boer RA de, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. 10-Year Risk Equations for Incident Heart Failure in the General Population. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2388–2397.
43. Gallagher J, McCormack D, Zhou S, Ryan F, Watson C, McDonald K, Ledwidge MT. A systematic review of clinical prediction rules for the diagnosis of chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:499–508.
44. Pieske B, Tschöpe C, Boer RA de, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;**40**:3297–3317.
45. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, Borlaug BA, Shah AM, Solomon SD. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Heart Fail* 2020;**8**:640–653.
46. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Birmingham M, Patle A, Badabhagni MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic Peptide–Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA* 2013;**310**:66.
47. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, Heiss G, Couper DJ, Solomon SD, Boerwinkle E, Shah A, Selvin E, Lemos JA de, Ballantyne CM. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation* 2019;**139**:2642–2653.
48. Pinto Filho MM, Brant LCC, Padilha-da-Silva JL, Foppa M, Lotufo PA, Mill JG, Vasconcelo-Silva PR, Almeida M da CC, Barreto SM, Ribeiro ALP. Electrocardiographic Findings in Brazilian Adults without Heart Disease: ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2017.
49. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina MDC, Mota ELA, Azeredo Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol* 2012;**175**:315–324.
50. Arruda VLD, Machado LMG, Lima JC, Silva PRDS. Tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil: 1998 a 2019. *Rev Bras Epidemiol* 2022;**25**:E220021.
51. Gauí EN, Klein CH, Oliveira GMMD. Proportional Mortality due to Heart Failure and Ischemic Heart Diseases in the Brazilian Regions from 2004 to 2011. *Arq Bras Cardiol* 2016.
52. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:1306–1325.

53. Raghavan S, Vassy JL, Ho Y, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, Wilson PWF, Phillips LS. Diabetes Mellitus–Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011295.
54. Liu C, Wong PY, Chung YL, Chow SK, Cheung WH, Law SW, Chan JCN, Wong RMY. Deciphering the “obesity paradox” in the elderly: A systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity. *Obes Rev* 2023;**24**:e13534.
55. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006;**151**:444–450.