

---

# MiocardioPatia de etiologia isquémica *versus* não-isquémica – haverá diferenças no prognóstico? Experiência de um centro de insuficiência cardíaca avançada [13]

CAROLINA LOURENÇO\*, FÁTIMA SARAIVA, HÉLIA MARTINS, RUI BAPTISTA, SUSANA COSTA, LOURENÇO COELHO,  
HENRIQUE VIEIRA, PEDRO MONTEIRO, FÁTIMA FRANCO, LINO GONÇALVES, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Clínica Universitária de Cardiologia, Faculdade de Medicina e Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2010; 30 (02): 181-197

## RESUMO

*Introdução:* Estudos prévios associaram a insuficiência cardíaca (IC) de etiologia isquémica a pior prognóstico comparativamente ao da não-isquémica. O tratamento da IC tem evoluído de forma notória nos últimos anos. Terá esta evolução determinado algum impacto nas diferenças de prognóstico?

*Objectivo:* Comparar os doentes com IC avançada de etiologia isquémica *versus* não isquémica, relativamente a características basais, tratamento, prognóstico intra-hospitalar e a longo prazo, incluindo morte, transplante cardíaco e reinternamento por IC.

*Métodos:* Estudo retrospectivo de 286 doentes com IC por disfunção sistólica, consecutivamente internados numa unidade de cuidados intensivos de IC de Janeiro de 2003 a Junho de 2006. Comparámos dois grupos de acordo com a etiologia: Grupo A – isquémica (n=109); Grupo B – não isquémica (n=177). O tempo de seguimento clínico mediano foi de 41 meses. Resultados: O grupo A era mais velho ( $62,2 \pm 10,4$  *versus*  $55,9 \pm 15,2$  anos,  $p < 0,001$ ), com maior proporção de indivíduos do sexo masculino (80,7 *versus* 67,8%,  $p = 0,017$ ), e maior prevalência de diabetes *mellitus*, anemia, dislipid-

**Ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy – are there differences in prognosis? Experience of an advanced heart failure center**

## ABSTRACT

*Introduction:* Previous studies have associated heart failure (HF) of ischemic etiology with worse prognosis compared to HF from non-ischemic cardiomyopathy. HF treatment has evolved significantly in recent years. Has this evolution had an impact on this prognostic gap?

*Objective:* The aim of our study was to compare patients with advanced HF – non-ischemic versus ischemic etiology – in terms of baseline characteristics, treatment, and in-hospital and long-term prognosis (including death, heart transplantation and hospital readmission).

*Methods:* We performed a retrospective study including 286 consecutive patients with systolic HF admitted to an HF unit between January 2003 and June 2006. We compared two groups according to HF etiology: Group A – ischemic cardiomyopathy (n=109); Group B – non-ischemic cardiomy-

mia e tabagismo; requereram tratamento mais prolongado com amins simpaticomiméticas e mais frequente com estatinas, antiagregantes plaquetários e nitratos. Os doentes do grupo B apresentavam na admissão valores mais baixos de sódio e mais elevados de aminotransferases. Não houve diferenças na ocorrência de choque cardiogénico, no perfil disrítmico ou no ritmo do ECG basal, na frequência de bloqueio completo de ramo esquerdo, na função renal, no BNP, na fracção de ejeção do ventrículo esquerdo, na frequência cardíaca ou na frequência de implantação de dispositivos intra-cardíacos. O grupo A apresentou uma mortalidade intra-hospitalar superior (11,0 *versus* 4,0%,  $p=0,020$ ). A análise multivariada revelou que o único preditor de mortalidade intra-hospitalar foi uma natrémia na admissão  $< 133$  mmol/l e que a etiologia da IC não foi preditora desse *endpoint*; a medicação prévia com inibidores da enzima de conversão da angiotensina revelou-se um factor protector. Pela análise de Kaplan-Meier verificou-se que no seguimento clínico não houve diferenças significativas nas taxas de sobrevida (70,0 *versus* 76,8%,  $p=0,258$ ), sobrevida livre de morte ou transplante cardíaco (55,7 *versus* 54,5%,  $p=0,899$ ) ou sobrevida livre de morte, transplante ou reinternamento por IC (38,0 *versus* 32,8%,  $p=0,386$ ) (*endpoints* combinados).

**Conclusão:** Apesar de a mortalidade intra-hospitalar ter sido maior na etiologia isquémica, esta variável não foi preditora independente de mortalidade e a diferença esbateu-se a longo prazo, ao contrário do demonstrado em numerosos estudos mais antigos, mas de acordo com alguns estudos recentes.

**Palavras chave:**

MiocardioPatia isquémica;  
MiocardioPatia não-isquémica; Prognóstico.

opathy (n=177). Mean follow-up was 41 months. **Results:** Group A were older ( $62.2\pm 10.4$  vs.  $55.9\pm 15.2$  years,  $p<0.001$ ), with a higher proportion of males (80.7 vs. 67.8%,  $p=0.017$ ), diabetes, anemia, dyslipidemia and smokers; they required more prolonged treatment with inotropic drugs and more frequent treatment with statins, antiplatelet agents and nitrates. On admission, Group B patients presented with lower serum sodium and higher aminotransferase levels. There were no differences in the occurrence of cardiogenic shock or dysrhythmias, baseline ECG rhythm, frequency of left bundle branch block, renal function, BNP, left ventricular ejection fraction, heart rate or implantation of intracardiac devices. Group A had higher in-hospital mortality (11.0 vs. 4.0%,  $p=0.020$ ). Multivariate analysis showed that the only predictor of in-hospital mortality was serum sodium  $<133$  mmol/l and also showed that HF etiology was not a predictor of this endpoint; previous medication with angiotensin-converting enzyme inhibitors was a protective factor. On Kaplan-Meier analysis, it was observed that, in the long term, there were no significant differences in either survival rates (70.0 vs. 76.8%,  $p=0.258$ ), or the combined endpoints of survival free of death or heart transplantation (55.7 vs. 54.5%,  $p=0.899$ ) and survival free of death, heart transplantation or hospital readmission (38.0 vs. 32.8%,  $p=0.386$ ).

**Conclusions:** Although in-hospital mortality was higher in ischemic cardiomyopathy, this variable was not an independent predictor of mortality and the difference appears to fade in the long term, in contrast to what had been reported in older studies, but in agreement with more recent data.

**Key words**

Ischemic cardiomyopathy; Non-ischemic cardiomyopathy; Prognosis.

## INTRODUÇÃO

A IC é um problema de saúde *major* e crescente na Europa e EUA<sup>(1,2)</sup>, estimando-se que a sua prevalência seja de 2 a 3% na população geral. Dado o seu aumento significativo para idades superiores a 75 anos, este valor situa-se em 10 a 20% entre os 70 e 80 anos<sup>(1)</sup>. A prevalência de disfunção ventricular assintomática é semelhante, pelo que esta última juntamente com a IC clinicamente manifesta podem afectar cerca de 4% da população<sup>(1)</sup>. Num estudo epidemiológico nacional recente, a prevalência estimada de IC em Portugal foi de 4,36%, dos quais 1,3% se referem a IC por disfunção sistólica<sup>(3)</sup>.

A prevalência da IC tem vindo a aumentar nos últimos anos reflectindo o envelhecimento da população, assim como o êxito no tratamento e na prevenção secundária nos doentes com doença coronária<sup>(2, 4, 5)</sup>. Paralelamente ao aumento da sua prevalência tem-se verificado uma redução da mortalidade devido aos avanços recentes no tratamento desta patologia, nomeadamente fármacos com eficácia demonstrada na modificação do curso da doença<sup>(2, 4)</sup>. Estima-se que nos últimos 50 anos tenha havido uma melhoria na sobrevida de cerca de 12% por década<sup>(6)</sup>.

A IC contribui de forma significativa para o conjunto global de admissões hospitalares e dos custos relacionados com a saúde<sup>(1, 2, 5)</sup>. Apesar da evolução positiva observada na sobrevida nestes doentes, diversos estudos revelam que persiste o seu mau prognóstico<sup>(7, 8)</sup>, sendo a mortalidade aos 4-5 anos de cerca de 50%<sup>(1, 6)</sup>. Estima-se ainda que em cerca de 40% dos doentes hospitalizados por IC ocorra morte ou re-hospitalização dentro de um prazo de um ano<sup>(1)</sup>.

A doença coronária isquémica é a etiologia mais frequente de IC por disfunção sistólica, sendo a causa inicial em cerca de 70% dos doentes<sup>(1, 2)</sup>. Alguns estudos sugeriram haver diferenças na resposta ao tratamento e prognóstico entre as diferentes etiologias de IC, tendo verificado que a miocardiopatia de etiologia não isquémica (MCNI) poderia apresentar uma melhor resposta ao tratamento<sup>(9, 13)</sup> e, conseqüentemente, um melhor prognóstico comparativamente com o da miocardiopatia de etiologia isquémica (MCI). No entanto, estes resultados não são universais e foi advogado que

## INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a major and growing problem in Europe and the USA<sup>(1, 2)</sup>, with an estimated prevalence of 2-3% in the general population, and 10-20% in those aged between 70 and 80 years, due to the significant increase in those aged over 75<sup>(1)</sup>. The prevalence of asymptomatic ventricular dysfunction is similar, and so together with clinically manifest HF, around 4% of the population may be affected<sup>(1)</sup>. In a recent nationwide epidemiological study, the estimated prevalence of HF in Portugal was 4.36%, of which 1.3% was systolic HF<sup>(3)</sup>. HF prevalence has risen in recent years, reflecting ageing populations as well as improvements in treatment and secondary prevention in patients with coronary disease<sup>(2, 4, 5)</sup>. At the same time, mortality from HF has fallen, due to advances in treatment, particularly the use of drugs with proven efficacy in modifying the course of the disease<sup>(2, 4)</sup>; survival has improved by some 12% per decade for the last 50 years<sup>(6)</sup>.

HF accounts for a significant proportion of hospital admissions and health costs<sup>(1, 2, 5)</sup>. Despite improvements in survival, various studies have shown that prognosis is still poor<sup>(7, 8)</sup>, with mortality at 4-5 years of around 50%<sup>(1, 6)</sup>. It is estimated that 40% of patients hospitalized for HF will die or be rehospitalized within a year<sup>(1)</sup>.

Ischemic coronary disease is the most common etiology of systolic HF (being the initiating cause in around 70% of cases)<sup>(1, 2)</sup>. Some studies have suggested that response to treatment and prognosis differ according to HF etiology, with non-ischemic cardiomyopathy (NICM) responding better to treatment<sup>(9-13)</sup> and hence having a better prognosis than ischemic cardiomyopathy (ICM). However, the results are not consistent and it has been argued that they may result from bias<sup>(14)</sup>; furthermore, some of these studies were performed before the development of the current standard therapies, which have been shown to reduce mortality in HF patients.

Bearing in mind the lack of agreement concerning prognosis, the significant advances in HF treatment and general improvement in prognosis, and the changes in its epidemiology due to ageing populations, the aim of our study was to determine whether the conventional view concerning the impact on prognosis of different HF etiologies is still valid.

os mesmos possam ter sido resultado de alguns vieses<sup>(14)</sup>. Além disso, alguns deles foram efectuados previamente ao desenvolvimento das terapêuticas de referência actuais que demonstraram reduzir a mortalidade nos doentes com IC.

Tendo em conta os resultados não consensuais relativamente ao prognóstico, a evolução significativa a que temos assistido relativamente ao tratamento da IC, a melhoria geral do prognóstico e a alteração da epidemiologia subjacente ao envelhecimento da população observados nos últimos anos, o objectivo do nosso estudo foi avaliar se a tendência clássica descrita ainda persiste relativamente ao prognóstico entre diferentes etiologias de IC.

### População em estudo e métodos

Estudo longitudinal, observacional e retrospectivo, incluindo 286 doentes com IC por disfunção ventricular sistólica avançada, consecutivamente admitidos por IC descompensada numa única unidade de cuidados intensivos de IC, entre Janeiro de 2003 e Junho de 2006.

Disfunção ventricular sistólica foi definida pela presença de uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <40%, determinada por ecocardiografia através do método biplano de Simpson.

Foi usada uma base de dados com registos padronizados para descrever a população em estudo relativamente a características clínicas e demográficas, factores de risco cardiovascular e outras comorbilidades, nomeadamente a disfunção renal moderada a severa, definida pela presença de *clearance* de creatinina <60 ml/min calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault e doença hepática, suportada por registos clínicos com diagnóstico prévio efectuado por especialista na área. A base de dados também incluiu a etiologia da IC (MCI ou MCNI), estado hemodinâmico na admissão, parâmetros laboratoriais, dados electrocardiográficos e ecocardiográficos, e tratamento. Foram ainda registadas as complicações incluindo disritmias ventriculares, choque cardiogénico, edema agudo do pulmão e mortalidade intra-hospitalar.

A classificação em MCI e MCNI foi efectuada após revisão de coronariografia, realizada em grande parte dos doentes. Este exame foi realizado em cerca de 96% dos doentes com o dia-

### METHODS

We performed a retrospective study including 286 consecutive patients with HF due to advanced left ventricular systolic dysfunction, admitted to a single HF unit between January 2003 and June 2006.

Left ventricular dysfunction was defined as left ventricular ejection fraction (LVEF) of <40% determined by echocardiography using Simpson's biplane method.

Standardized records were used to describe the study population in terms of clinical and demographic characteristics, cardiovascular risk factors and comorbidities, including moderate to severe renal dysfunction (defined as creatinine clearance of <60 ml/min calculated by the Cockcroft-Gault formula) and liver disease (on the basis of clinical records of previous diagnosis by a specialist). The records also showed HF etiology (ICM or NICM), hemodynamic status on admission, laboratory parameters, electrocardiographic and echocardiographic data, and treatment. Complications including ventricular dysrhythmias, cardiogenic shock, acute pulmonary edema and in-hospital mortality were also recorded.

Patients were classified as having ICM or NICM on the basis of coronary angiography, which was performed in most patients. It was performed in 96% of those diagnosed with ICM, during or before hospital stay, ICM being defined as left ventricular dysfunction associated with significant coronary disease (>75% stenosis in at least one major epicardial coronary artery), and in the remainder the diagnostic criterion of ischemic heart disease was previous myocardial infarction (history of infarction or infarct scar on ECG).

NICM was defined as left ventricular dysfunction in the absence of the above alterations. Coronary angiography was performed in 70% of this group, and ischemia testing in the remainder, which revealed no significant alterations. A variety of types of HF were seen in this group, including those with refractory HF following particular interventions (such as valve surgery). Patients with potentially reversible ventricular dysfunction following surgery or other treatment were excluded, as were the few patients who had transient ventricular dysfunction, in most cases due to myocarditis.

gnóstico de MCI, durante ou previamente ao internamento e a MCI foi definida como disfunção ventricular esquerda associada a doença coronária significativa (estenose >75% de, pelo menos, uma artéria coronária epicárdica *major*). Nos restantes, o critério aceite como diagnóstico de cardiopatia isquémica foi o enfarte do miocárdio prévio (história prévia de enfarte do miocárdio ou cicatriz de enfarte no ECG).

A MCNI foi definida pela presença de disfunção ventricular esquerda na ausência das alterações anteriormente descritas. Neste grupo foi realizada angiografia coronária em cerca de 70%. Nos restantes foi realizado um teste de isquémia que se revelou sem alterações significativas. Este grupo é constituído por doentes com variados diagnósticos de IC, incluindo aqueles já submetidos a intervenções específicas, como cirurgia por valvulopatias, e que se encontram com IC refractária após as mesmas. Foram excluídos doentes que apresentavam disfunção ventricular potencialmente reversível após cirurgia ou outro tratamento específico. Foram também excluídos da amostra os escassos doentes que apresentaram disfunção ventricular transitória de curta duração, devida, a maioria das vezes, a miocardite.

Foi efectuado um seguimento clínico mediano de 41 meses por entrevista telefónica ou presencial. As ocorrências de re-hospitalização por descompensação de IC, transplante cardíaco ou morte foram registadas. Comparámos dois grupos de acordo com a etiologia da IC: Grupo A – MCI (n=109); Grupo B – MCNI (n=177).

### Análise estatística

A análise estatística foi efectuada através do *software* SPSS versão 13. Os resultados foram expressos através de média  $\pm$  desvio padrão ou quartis para as variáveis contínuas, e como frequências e percentagens para as variáveis categóricas. As frequências das variáveis categóricas nos dois grupos foram comparadas pelos Teste de Qui-quadrado e Teste Exacto de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas pelos Teste T de Student e Teste Mann-Whitney.

Foi construído um modelo de regressão logística múltipla para determinar preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar. Neste modelo de regressão logística testámos variáveis clinicamente relevantes, a maioria

Sobrevida cumulativa a 41 meses estratificada pela etiologia da miocardiopatia

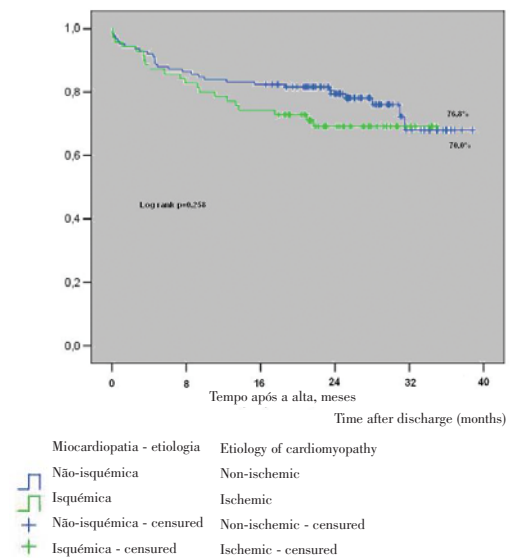


Figura 1. Sobrevida cumulativa a 41 meses estratificada pela etiologia da miocardiopatia

Figure 1. Cumulative 41-month survival stratified by etiology of cardiomyopathy

Median follow-up was 41 months, by telephone or face-to-face interview. The occurrence of rehospitalization for decompensated HF, heart transplantation, and death was recorded. We compared two groups according to HF etiology: Group A – ICM (n=109); Group B – NICM (n=177).

### Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS version 13. The results were expressed as means  $\pm$  standard deviation or quartiles for continuous variables and as frequencies and percentages for categorical variables. The frequencies of the categorical variables in the two groups were compared by the chi-square test and Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the Student's t test and the Mann-Whitney test.

A multiple logistic regression model was constructed to determine independent predictors of in-hospital mortality, testing clinically relevant variables, most of them selected on the basis of significant results in univariate analysis: age, gender, diabetes, dyslipidemia, smoking, history of acute coronary syndrome, ICM, NICM, previous medication with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II

predeterminada com base em resultados significativos na análise univariada: idade, sexo, diabetes, dislipidemia, tabagismo, antecedentes de síndrome coronária aguda, MCI, MCNI, medicação prévia com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) / antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs), espironolactona, beta-bloqueantes, digoxina, estatinas, aspirina, clopidogrel e nitratos, medicação durante o internamento com dopamina e noradrenalina, níveis de natrémia e de aminotransferases na admissão, valores de frequência cardíaca, hemoglobina e transaminases às 24h, níveis de hemoglobina e transaminases na alta, IC direita, medicação com furosemida, estatina, aspirina, clopidogrel e nitratos na alta hospitalar.

O método de Kaplan-Meier e o teste de Log-Rank foram usados para a comparação entre os grupos relativamente a sobrevida cumulativa e sobrevida cumulativa livre dos *endpoints* combinados morte ou transplante cardíaco e morte, transplante cardíaco ou re-hospitalização por IC.

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Caracterização geral dos grupos em estudo

Na população total de doentes com IC internados durante o período de estudo, 61,9% apresentavam MCNI, tendo sido a MCI o diagnóstico nos restantes. O grupo dos doentes com MCI era mais velho ( $62,2 \pm 10,4$  versus  $55,9 \pm 15,2$  anos,  $p < 0,001$ ), com uma maior predominância do sexo masculino (80,7 versus 67,8%,  $p = 0,017$ ), e com maior prevalência de factores de risco cardiovascular como diabetes *mellitus* (40,2 versus 21,2%,  $p = 0,001$ ), dislipidemia, hábitos tabágicos e antecedentes de anemia (29,6 versus 19,1%,  $p = 0,041$ ). Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à ocorrência de edema agudo do pulmão, choque cardiogénico ou perfil disrítmico (*Tabela I*).

Relativamente aos dados hemodinâmicos e electrocardiográficos na admissão e durante o internamento, não se verificaram diferenças significativas no que diz respeito a valores tensionais, frequência cardíaca, electrocardiograma

receptor blockers (ARBs), spironolactone, beta-blockers, digoxin, statins, aspirin, clopidogrel and nitrates, medication during hospital stay with dopamine and noradrenaline, serum sodium and aminotransferase levels on admission, heart rate, 24-hour hemoglobin and transaminase levels, hemoglobin and transaminase levels at discharge, right HF, and medication with furosemide, statins, aspirin, clopidogrel and nitrates at discharge.

Kaplan-Meier survival analysis and the log-rank test were used to compare the groups in terms of cumulative survival and cumulative survival free of the combined endpoints of death or heart transplantation and death, heart transplantation or hospital rehospitalization for HF.

A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

### General characteristics of the study groups

Of the total population hospitalized for HF during the study period, 61.9% presented NICM, ICM being diagnosed in the others. Those with ICM were older ( $62.2 \pm 10.4$  vs.  $55.9 \pm 15.2$  years,  $p < 0.001$ ), with a higher proportion of males (80.7 vs. 67.8%,  $p = 0.017$ ), and higher prevalence of cardiovascular risk factors including diabetes (40.2 vs. 21.2%,  $p = 0.001$ ), dyslipidemia, smoking and history of anemia (29.6 vs. 19.1%,  $p = 0.041$ ). No significant differences were observed between the groups in terms of occurrence of acute pulmonary edema, cardiogenic shock or dysrhythmias (*Table I*).

Analysis of hemodynamic and electrocardiographic data on admission and during hospital stay showed no significant differences in blood pressure, heart rate, baseline electrocardiogram, frequency of left bundle branch block, or LVEF (*Table II*).

Among the laboratory parameters assessed, patients with NICM had lower levels of serum sodium on admission and higher transaminases and hemoglobin during hospital stay and at discharge. No differences in renal function or BNP levels were found (*Table II*).

### Therapeutic approach during hospital stay and at discharge

Patients with ICM were more often medicat-

Tabela I. Características gerais da população em estudo

	Grupo A (MCI)	Grupo B (MCNI)	p
Nº total Doentes	109	177	
<b>Dados Demográficos</b>			
Sexo masculino (%)	80,7	67,8	0,017
Idade média (anos ± DP)	62,2 ± 10,4	55,9 ± 15,2	0,000
<b>Diagnósticos – admissão / internamento (%)</b>			
Insuficiência cardíaca crónica agudizada	87,2	88,1	0,806
Insuficiência cardíaca aguda	3,7	7,9	0,152
Arritmias	20,4	25,3	0,343
Edema agudo do pulmão	11,0	6,8	0,210
Choque cardiogénico	9,2	9,0	0,969
Insuficiência cardíaca direita	3,7	0,6	0,052
Insuficiência cardíaca hipertensiva	0,9	6,3	0,191
Valvulopatia	2,8	1,7	0,549
<b>Comorbilidades (%)</b>			
Diabetes <i>mellitus</i>	40,2	21,2	0,001
Hipertensão arterial	4,6	5,1	0,850
Dislipidémia	73,6	17,2	0,000
Tabagismo	41,4	16,2	0,000
Anemia	29,6	19,1	0,041
Insuficiência renal moderada a grave	43,0	32,7	0,085
Doença renal em hemodiálise	8,3	5,1	0,407
Doença hepática	2,8	5,8	0,242
Doença pulmonar obstrutiva crónica	12,1	14,0	0,652
Doença da tiróide	11,4	12,2	0,850
Doença cerebrovascular	5,0	6,6	0,597
Doença arterial periférica	12,1	11,4	0,869

basal, frequência de bloqueio completo de ramo esquerdo ou FEVE (Tabela II).

Dos parâmetros laboratoriais avaliados verificou-se que os doentes com MCNI apresentaram valores mais baixos de natrémia na admissão, e apresentaram valores mais elevados de transaminases e hemoglobina durante o internamento e à data da alta. Não se verificaram diferenças relativamente à função renal ou valor de BNP (Tabela II).

### Abordagem terapêutica na hospitalização e na alta

Os doentes com MCI foram mais frequentemente medicados, quer previamente quer durante o internamento, com estatinas, antiagregantes plaquetários, nitratos e requereram um tratamento mais prolongado com agentes inotrópicos durante a hospitalização. Os doentes com MCNI foram mais frequentemente medicados com digoxina, não tendo havido diferenças significativas relativamente aos restantes fármacos. Não se verificaram diferenças na taxa de implantação de dispositivos intra-cardíacos entre os grupos.

À data da alta, verificou-se que os doentes

ed with statins, antiplatelet agents and nitrates both prior to and during hospitalization, and required more prolonged treatment with inotropic drugs during hospitalization, and those with NICM were more often treated with digoxin. There were no significant differences between the groups in the use of other drugs or in rates of implantation of intracardiac devices.

At discharge, patients with ICM were more often medicated with nitrates and antiplatelet agents. There were no differences in prescription of beta-blockers, ACE inhibitors, ARBs or spironolactone (Table III).

### In-hospital and long-term prognosis

In-hospital mortality in the total population was 6.6%. On univariate analysis patients with ICM presented higher mortality (11.0 vs. 4.0%,  $p=0.020$ ). Multivariate analysis showed that the only independent predictor of in-hospital mortality was serum sodium on admission  $<133$  mmol/l ( $p=0.012$ ; OR 6.36; 95% CI 1.48-22.97); previous medication with angiotensin-converting enzyme inhibitors was a protective factor ( $p=0.043$ ; OR 0.29; CI 0.09-0.96). HF etiology

Table I. General characteristics of the study population

	Group A (ICM)	Group B (NICM)	p
N° total Doentes	109	177	
<b>Demographic data</b>			
Male (%)	80.7	67.8	0.017
Mean age (years ± SD)	62.2 ± 10.4	55.9 ± 15.2	0.000
<b>Principal diagnosis (admission / hospital stay (%))</b>			
Decompensated chronic heart failure	87.2	88.1	0.806
New onset heart failure	3.7	7.9	0.152
Dysrhythmia	20.4	25.3	0.343
Acute pulmonary edema	11.0	6.8	0.210
Cardiogenic shock	9.2	9.0	0.969
Right heart failure	3.7	0.6	0.052
Hypertensive heart failure	0.9	6.3	0.191
Valve disease	2.8	1.7	0.549
<b>Comorbidities (%)</b>			
Diabetes	40.2	21.2	0.001
Hypertension	4.6	5.1	0.850
Dyslipidemia	73.6	17.2	0.000
Smoking	41.4	16.2	0.000
Anemia	29.6	19.1	0.041
Moderate to severe renal failure	43.0	32.7	0.085
Renal failure under hemodialysis	8.3	5.1	0.407
Liver disease	2.8	5.8	0.242
Chronic obstructive pulmonary disease	12.1	14.0	0.652
Thyroid disease	11.4	12.2	0.850
Cerebrovascular disease	5.0	6.6	0.597
Peripheral arterial disease	12.1	11.4	0.869

com MCI foram mais medicados com nitratos e antiagregantes. Não houve diferenças nas taxas de prescrição de beta-bloqueantes, de IECAs, ARAs ou espironolactona (*Tabela III*).

### Prognóstico intra-hospitalar e a longo prazo

A mortalidade intra-hospitalar da população total foi de 6,6%. Na análise univariada o grupo dos doentes com MCI apresentou uma mortalidade mais elevada (11,0 *versus* 4,0%,  $p=0,020$ ). A análise multivariada mostrou que o único preditor independente de mortalidade intra-hospitalar foi um valor de natrémia na admissão < 133 mmol/l ( $p=0,012$ ; OR 6,36; IC 1,48- 22,97); sendo que a medicação prévia com IECAs se revelou protectora ( $p=0,043$ ; OR 0,29; IC 0,09-0,96). A etiologia da IC, MCI ou MCNI, não foi preditora independente desse *endpoint*.

A análise de Kaplan-Meier mostrou que não houve diferenças significativas no seguimento clínico entre os grupos nas taxas de sobrevida (70,0 *versus* 76,8%,  $p=0,258$ ), nem relativamente aos *endpoints* combinados sobrevida livre de

(ICM or NICM) was not an independent predictor of this endpoint.

Kaplan-Meier analysis revealed that there were no significant differences during follow-up in either survival rates (70.0 vs. 76.8%,  $p=0.258$ ) or the combined endpoints of survival free of death or heart transplantation (55.7 vs. 54.5%,  $p=0.899$ ) and survival free of death, heart transplantation or hospital readmission (33.0 vs. 32.8%,  $p=0.336$ ).

### DISCUSSION

While not entirely consensual, the conventional view is that ICM has a worse prognosis than NICM, based on evidence from randomized trials and from smaller non-controlled studies. Although most larger trials demonstrated the benefit of drug therapy for both etiologies, some showed slight differences, with greater mortality and weaker response to treatment in patients with ICM, particularly with beta-blockers<sup>(9-11)</sup> and ACE inhibitors<sup>(12, 13)</sup>. However, it has been



Tabela II. Dados hemodinâmicos, electrocardiográficos e laboratoriais

	Grupo A (MCI)	Grupo B (MCNI)	p
<b>Dados hemodinâmicos – admissão / internamento</b>			
Frequência Cardíaca na admissão, (b.p.m ± DP)	70,0 ± 37,0	73,5 ± 37,1	0,219
Frequência Cardíaca às 24h, (b.p.m ± DP)	64,8 ± 37,1	72,7 ± 37,6	0,083
TA Sistólica na admissão, (mmHg ± DP)	90,1 ± 49,7	94,4 ± 45,3	0,457
TA Diastólica na admissão, (mmHg ± DP)	53,8 ± 29,9	57,2 ± 28,2	0,327
Pressão sistólica artéria pulmonar (mmHg ± DP)*	47,9 ± 18,6	46,4 ± 12,7	0,556
Débito cardíaco (l/min ± DP)*	3,6 ± 0,95	3,5 ± 1,0	0,498
Débito cardíaco > média (%)*	43,3	54,2	0,331
Débito cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> ± DP)*	0,6 ± 0,9	0,7 ± 1,0	0,323
LVEF (% ± SD)**	27,5 ± 0,1	26,5 ± 0,1	0,491
<b>Dados electrocardiográficos (%)</b>			
Ritmo sinusal	74,0	67,5	0,281
Fibrilhação auricular	23,4	26,1	0,602
Bloqueio completo de ramo esquerdo	29,0	31,3	0,686
<b>Parâmetros laboratoriais – admissão / internamento</b>			
Sódio na admissão (mEq/l ± DP)	137,5 ± 5,8	135,8 ± 5,7	0,025
Sódio na alta (mEq/l ± DP)	136,3 ± 4,7	135,4 ± 5,1	0,178
Potássio na admissão (mEq/l ± DP)	4,3 ± 0,7	4,4 ± 0,7	0,707
Potássio na alta (mEq/l ± DP)	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,7	0,596
Creatinina na admissão (mg/dl ± DP)	1,5 ± 0,7	1,6 ± 1,2	0,693
Creatinina às 24h (mg/dl ± DP)	1,6 ± 0,8	1,5 ± 1,1	0,744
Creatinina na alta (mg/dl ± DP)	1,6 ± 0,8	1,5 ± 1,0	0,458
Hemoglobina na admissão (g/dl ± DP)	12,9 ± 2,2	13,2 ± 2,0	0,352
Hemoglobina às 24h (g/dl ± DP)	12,2 ± 2,1	13,0 ± 1,8	0,004
Hemoglobina na alta (g/dl ± DP)	12,4 ± 1,7	13,1 ± 2,1	0,031
TGO às 24h (U/L ± DP)	33,0 ± 30,4	76,3 ± 169,7	0,027
TGP às 24h (U/L ± DP)	38,2 ± 39,6	116,2 ± 305,4	0,027
BNP na admissão (pg/ml ± DP)	1413,7 ± 1302,9	1303,1 ± 1194,8	0,564
BNP na alta (pg/ml ± DP)	695,6 ± 353,7	553,0 ± 356,3	0,452

\* Parâmetro determinado por cateterismo cardíaco; \*\* Parâmetro determinado por ecocardiograma.

TA – tensão arterial; VE – ventrículo esquerdo; TGO - aminotransferase glutâmico-oxalacética; TGP - aminotransferase glutâmico-pirúvica; BNP – brain natriuretic peptide

morte e transplante cardíaco (55,7 *versus* 54,5%, p=0,899) e sobrevida livre de morte, transplante cardíaco e readmissão hospitalar por IC (38,0 *versus* 32,8%, p=0,386).

## DISCUSSÃO

Tradicionalmente tem sido considerado que a MCI apresenta pior prognóstico comparativamente ao da MCNI, apesar de esta ideia não ser consensual. Ela advém da análise dos resultados de alguns estudos aleatorizados e também de estudos não controlados de menor dimensão. Apesar de a maioria dos grandes ensaios ter demonstrado benefício da terapêutica farmacológica descrita em ambas as etiologias, alguns deles mostraram pequenas diferenças no sentido de uma maior mortalidade e menor resposta ao tratamento nos doentes com MCI, nomeadamente estudos com beta-bloqueantes<sup>(9-11)</sup> e com

argued that the studies indicating differences in prognosis depending on etiology during HF drug treatment were small and with limited statistical power, or only showed such differences in post-hoc analyses<sup>(15)</sup>. It has also been pointed out that none of these trials was designed to compare long-term prognosis of ICM versus NICM etiology<sup>(14)</sup>.

Smaller studies have contributed to the conventional view. Bart et al., studying 3787 patients with systolic HF, found that ischemic etiology was a significant independent predictor of mortality during follow-up<sup>(16)</sup>, while Stevenson et al. also identified coronary disease as an independent predictor of mortality and argued that patients with ICM should have priority for heart transplantation<sup>(17)</sup>. Several other authors have associated ICM with worse survival than NICM<sup>(18)</sup>. These results contrast with data from the Framingham community study, which show that men who develop HF due to coronary disease

Table II. Hemodynamic, electrocardiographic and laboratory data

	Group A (ICM)	Group B (NICM)	p
<b>Hemodynamic data (admission / hospital stay)</b>			
Heart rate on admission (bpm ± SD)	70.0 ± 37.0	73.5 ± 37.1	0.219
Heart rate at 24 hours (bpm ± SD)	64.8 ± 37.1	72.7 ± 37.6	0.083
Systolic BP on admission (mmHg ± SD)	90.1 ± 49.7	94.4 ± 45.3	0.457
Diastolic BP on admission (mmHg ± SD)	53.8 ± 29.9	57.2 ± 28.2	0.327
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg ± SD)	47.9 ± 18.6	46.4 ± 12.7	0.556
Cardiac output (l/min ± SD) *	3.6 ± 0.95	3.5 ± 1.0	0.498
Cardiac output > mean (%) *	43.3	54.2	0.331
Cardiac index (l/min/m <sup>2</sup> ± SD)	0.6±0.9	0.7±1.0	0.323
LVEF (%) ± SD)**	27.5 ± 0.1	26.5 ± 0.1	0.491
<b>Electrocardiographic data (%)</b>			
Sinus rhythm	74.0	67.5	0.281
Atrial fibrillation	23.4	26.1	0.602
Left bundle branch block	29.0	31.3	0.686
<b>Laboratory parameters (admission / hospital stay)</b>			
Serum sodium on admission (mEq/l ± SD)	137.5 ± 5.8	135.8 ± 5.7	0.025
Serum sodium at discharge (mEq/l ± SD)	136.3 ± 4.7	135.4 ± 5.1	0.178
Serum potassium on admission (mEq/l ± SD)	4.3 ± 0.7	4.4 ± 0.7	0.707
Serum potassium at discharge (mEq/l ± SD)	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.7	0.596
Creatinine on admission (mg/dl ± SD)	1.5 ± 0.7	1.6 ± 1.2	0.693
Creatinine at 24 hours (mg/dl ± SD)	1.6 ± 0.8	1.5 ± 1.1	0.744
Creatinine at discharge (mg/dl ± SD)	1.6 ± 0.8	1.5 ± 1.0	0.458
Hemoglobin on admission (g/dl ± SD)	12.9 ± 2.2	13.2 ± 2.0	0.352
Hemoglobin at 24 hours (g/dl ± SD)	12.2 ± 2.1	13.0 ± 1.8	0.004
Hemoglobin at discharge (g/dl ± SD)	12.4 ± 1.7	13.1 ± 2.1	0.031
SGOT at 24 hours (U/l ± SD)	33.0 ± 30.4	76.3 ± 169.7	0.027
SGPT at 24 hours (U/l ± SD)	38.2 ± 39.6	116.2 ± 305.4	0.027
BNP on admission (pg/ml ± SD)	1413.7 ± 1302.9	1303.1 ± 1194.8	0.564
BNP at discharge (pg/ml ± SD)	695.6 ± 353.7	553.0 ± 356.3	0.452

BNP: brain natriuretic peptide; BP: blood pressure; ICM: ischemic cardiomyopathy; LV: left ventricular; NICM: non-ischemic cardiomyopathy;

SGOT: serum glutamic oxalacetic transaminase; SGPT: serum glutamic pyruvic transaminase

\* determined by cardiac catheterization

\*\* determined by echocardiography

Tabela III. Terapêutica farmacológica – internamento / alta hospitalar e dispositivos intra-cardíacos

	Medicação prévia			Medicação – internamento / alta		
	Grupo A (MCI)	Grupo B (MCNI)	p	Grupo A (MCI)	Grupo B (MCNI)	p
Nitratos (%)	41,5	15,0	0,000	17,6	1,9	0,000
Diurético (%)	56,7	62,4	0,736	92,6	93,8	0,543
β-bloqueantes (%)	54,9	45,6	0,177	80,2	78,6	0,759
IECA (%)	68,3	63,9	0,507	78,3	83,8	0,280
ARA (%)	13,4	10,9	0,569	14,3	14,5	0,968
Espironolactona	51,2	59,9	0,206	84,6	90,3	0,186
Dopamina (h ± DP)	-	-	-	21,7 ± 68,3	7,7 ± 24,5	0,014
Noradrenalina (h ± DP)	-	-	-	5,4 ± 29,9	0,47 ± 6,3	0,033
Levosimendan (%)	-	-	-	83,6	81,7	0,669
Digoxina (%)	32,9	55,8	0,001	ND	ND	ND
Amiodarona (%)	23,2	31,3	0,191	96,7	99,4	0,114
Estatina (%)	46,3	6,1	0,000	38,5	50,6	0,064
AAS (%)	56,1	20,4	0,000	62,6	5,8	0,000
Clopidogrel (%)	8,5	1,4	0,007	57,1	26,6	0,000
<b>Dispositivos intra-cardíacos (%)</b>						
		ICM		NICM		p
Total		20,8		17,8		
Terapêutica de ressincronização cardíaca		4,6		7,3		0,305
Cardiodesfibrilhador implantável		19,3		15,3		

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; AAS – ácido acetilsalicílico; ND – não disponível

Table III. Medication during hospital stay / at discharge and intracardiac devices

	Previous medication			Medication during hospital stay / at discharge		
	Group A (ICM)	Group B (NICM)	p	Group A (ICM)	Group B (NICM)	p
Nitrates (%)	41.5	15.0	0.000	17.6	1.9	0.000
Diuretics (%)	56.7	62.4	0.736	92.6	93.8	0.543
Beta-blockers (%)	54.9	45.6	0.177	80.2	78.6	0.759
ACE inhibitors (%)	68.3	63.9	0.507	78.3	83.8	0.280
ARBs (%)	13.4	10.9	0.569	14.3	14.5	0.968
Spirolactone	51.2	59.9	0.206	84.6	90.3	0.186
Dopamine (h ± SD)	-	-	-	21.7±68.3	7.7±24.5	0.014
Noradrenaline (h ± SD)	-	-	-	5.4±29.9	0.47±6.3	0.033
Levosimendan (%)	-	-	-	83.6	81.7	0.669
Digoxin (%)	32.9	55.8	0.001	MD	MD	MD
Amiodarone (%)	23.2	31.3	0.191	96.7	99.4	0.114
Statins (%)	46.3	6.1	0.000	38.5	50.6	0.064
Aspirin (%)	56.1	20.4	0.000	62.6	5.8	0.000
Clopidogrel (%)	8.5	1.4	0.007	57.1	26.6	0.000

Intracardiac devices (%)			
	ICM	NICM	p
Total	20.8	17.8	
Cardiac resynchronization therapy	4.6	7.3	0.305
Implantable cardioverter-defibrillator	19.3	15.3	

ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin receptor blockers; ICM: ischemic cardiomyopathy; MD – missing data; NICM: non-ischemic cardiomyopathy;

IECAs<sup>(12, 13)</sup>. No entanto, foi defendido que os que indicavam diferenças no prognóstico baseadas na etiologia durante o tratamento farmacológico da IC eram pequenos e com significado estatístico limitado, ou mostraram estas diferenças apenas em análises *post-hoc*<sup>(15)</sup>. Foi ainda argumentado que nenhum destes ensaios foi desenhado para comparar o prognóstico a longo prazo da MCI versus MCNI<sup>(14)</sup>.

Houve ainda estudos de menor impacto que contribuíram para esta percepção. Bart et al, verificaram que num grupo de 3787 doentes com IC sistólica, a etiologia isquémica foi um significativo preditor independente de mortalidade no seguimento clínico<sup>(16)</sup>. Stevenson et al, identificaram a doença coronária como preditor independente de mortalidade, defendendo que os doentes com MCI deveriam ter prioridade na selecção para transplante cardíaco<sup>(17)</sup>. Vários outros autores associaram a MCI a uma sobrevida reduzida comparativamente com a MCNI<sup>(18)</sup>. Estes resultados contrastam com os dados comunitários do Estudo Framingham, que demonstraram que os homens que desenvolvem IC por doença coronária apresentam melhor prognóstico do

have a better prognosis than in other HF etiologies<sup>(19)</sup>. More recently, Chwan et al. showed that patients with NICM presented greater symptomatic improvement during follow-up, positing that they may respond better to medical therapy in terms of ventricular remodeling than patients with ICM, although the difference in mortality was not significant<sup>(5)</sup>. Miller et al., in a small study, also demonstrated higher long-term mortality in patients with ICM<sup>(20)</sup>. Finally, the Seattle Heart Failure Model, a validated risk score based on the results of various clinical trials designed to predict prognosis mainly in patients with systolic dysfunction, includes ischemic etiology as a predictor of prognosis<sup>(21)</sup>.

It should also be noted that some authors question the way that HF etiology was defined in some of these studies, since coronary angiography was not performed in many patients, suggesting that the results may reflect selection bias<sup>(14)</sup>. Furthermore, many studies were carried out before the adoption of treatments that have since been shown to be beneficial in terms of survival for different etiologies.

que nas outras etiologias de IC<sup>(19)</sup>. Mais recentemente, Chwan et al, demonstraram que os doentes com MCNI apresentavam uma mais significativa melhoria sintomática e da função ventricular esquerda no seguimento clínico, defendendo que possam ter uma resposta mais favorável na remodelagem ventricular com a terapêutica médica quando comparados com a MCI, apesar de as diferenças na mortalidade não terem sido significativas<sup>(5)</sup>. Também recentemente, Miller et al, verificaram num estudo de reduzida dimensão uma maior mortalidade a longo prazo nos doentes com MCI<sup>(20)</sup>. Por último, o *Seattle Heart Failure Model*, um score de risco já validado e desenvolvido com base nos resultados de vários ensaios clínicos para prever o prognóstico predominantemente em doentes com disfunção sistólica, inclui a etiologia isquémica como uma das variáveis preditoras de prognóstico<sup>(21)</sup>.

Importa igualmente referir que alguns autores salientam que nalguns destes estudos a classificação da etiologia da IC pode não ter sido efectuada da melhor forma, pelo facto de muitos doentes não terem sido submetidos a angiografia coronária, e que os resultados podem reflectir um efeito da selecção de doentes<sup>(14)</sup>. Além disso, muitos deles decorreram numa época anterior à adopção de todos os tratamentos que vieram posteriormente a revelar benefício em termos de sobrevida nas diferentes etiologias.

Foi alegado que o pior prognóstico atribuído aos doentes com MCI poderia dever-se ao facto de serem doentes habitualmente mais idosos<sup>(5,14)</sup>, com muitas comorbilidades associadas à doença coronária e idade<sup>(5)</sup>, e a uma potencial maior activação dos sistemas neuro-hormonais e imunitário<sup>(22)</sup>. Também foi reportada a existência de um maior substrato para taquicardias ventriculares de reentrada, sendo defendido que a grande taxa de mortalidade nestes doentes poderia reflectir o risco combinado para morte súbita da IC em geral e o risco especificamente associado à doença coronária<sup>(17,18)</sup>.

Apesar dos resultados apresentados, os ensaios clínicos que constituem a evidência para o tratamento da IC suportam recomendações actuais que não diferem consoante a etiologia da IC<sup>(1,2)</sup>. Este facto está de acordo com a concepção de que, apesar de a agressão inicial ser diferente nas MCI e MCNI, a fisiopatologia da IC subse-

It has been claimed that the worse prognosis of patients with ICM may be due to the fact that they are mostly older<sup>(5,14)</sup>, with many comorbidities associated with coronary disease and ageing<sup>(5)</sup>, and to potentially greater activation of neurohormonal and immune systems<sup>(22)</sup>; they have also been reported as being more likely to have a substrate for ventricular reentrant tachycardia. The high mortality in these patients has been attributed to the combination of the general risk of sudden death in HF and the specific risk associated with coronary disease<sup>(17,18)</sup>.

Despite these findings, the clinical trials on which HF treatment is based support current guidelines that do not distinguish between HF etiologies<sup>(1,2)</sup>. This is in agreement with the theory that, although the initial aggression is different in ICM and NICM, the subsequent pathophysiology of HF is similar, as it is directly related to activation of various neurohormonal systems<sup>(15)</sup>.

On univariate analysis, our data showed that patients with ICM presented greater in-hospital mortality than those with NICM, a finding that we attribute to the fact that these patients were older and with more comorbidities, since on multivariate analysis HF etiology was not an independent predictor of mortality. There was no difference between the groups in long-term prognosis (even though higher mortality would be expected in the ICM group, as stated above, due to their older age and greater incidence of comorbidities). These results contrast with those in previous studies but are similar to those of more recent registries of acute HF, such as ADHERE<sup>(23)</sup> and OPTIMIZE-HF<sup>(24)</sup> and other studies<sup>(25)</sup> in which HF etiology was not a predictor of in-hospital mortality. The Euro Heart Failure Survey<sup>(26)</sup> and OPTIMIZE-HF<sup>(27)</sup>, as well as recent smaller studies<sup>(28,29)</sup>, also showed that this variable did not influence mortality in follow-up. It should be noted that these registries and studies included populations hospitalized for acute HF with a more varied clinical spectrum than in our population, including a significant proportion of patients with preserved systolic function, which should be borne in mind when making comparisons. In a recent study evaluating prognosis in patients with advanced systolic HF, Mullens et al. found that HF etiology was not an independent predictor of prognosis in follow-up<sup>(30)</sup>.

Tabela IV. Evolução intra-hospitalar e preditores de mortalidade intra-hospitalar

	Grupo A (MCI)	Grupo B (MCNI)	p
Duração internamento, dias (DP)	6,9 ± 6,3	6,8 ± 5,8	0,932
Mortalidade intra-hospitalar (%)	11,0	4,0	0,020
Preditores de mortalidade intra-hospitalar			
	p	OR	IC
Natrémia na admissão < 133 mmol/L	0,012	6,364	1,48-22,90
Medicação com IECA	0,043	0,292	0,09-0,96
Antecedentes de síndrome coronária aguda	0,067	3,363	0,03-1,13
Etiologia da IC MCNI (vs MCI)	0,584	0,787	0,33-1,85
Frequência cardíaca > 85 b.p.m	0,324	0,972	0,48-8,68
Hemoglobina < 11,9 g/dl	0,119	2,435	0,11-1,28

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

Table IV. In-hospital course and predictors of in-hospital mortality

	Group A (ICM)	Group B (NICM)	p
Duration of hospital stay, days (SD)	6.9±6.3	6.8±5.8	0.932
In-hospital mortality (%)	11.0	4.0	0.020
Predictors of in-hospital mortality			
	p	OR	IC
Serum sodium on admission <133 mmol/l	0.012	6.364	1.48-22.90
Medication with ACE inhibitors	0.043	0.292	0.09-0.96
Previous acute coronary syndrome	0.067	3.363	0.03-1.13
HF etiology – NICM (vs ICM)	0.584	0.787	0.33-1.85
Heart rate >85 bpm	0.324	0.972	0.48-8.68
Hemoglobin <11.9 g/dl	0.119	2.435	0.11-1.28

CI: confidence interval; OR: odds ratio; ICM: ischemic cardiomyopathy; NICM: non-ischemic cardiomyopathy

quente é semelhante, dado ser directamente relacionada com a activação de vários sistemas neuro-hormonais<sup>(15)</sup>.

Numa análise univariada os nossos dados mostraram que os doentes com MCI apresentam maior mortalidade intra-hospitalar quando comparados com a MCNI. Atribuímos este resultado ao facto de serem doentes mais velhos e com mais comorbilidades, uma vez que na análise multivariada a etiologia da IC não constituiu factor predictor independente de mortalidade. Não houve diferenças entre os dois grupos relativamente ao prognóstico a longo prazo, podendo ser expectável uma maior mortalidade no grupo com MCI dadas, como referido, a idade superior e maior incidência de comorbilidades. Estes resultados vêm contrariar os apresentados anteriormente e assemelham-se aos de registos mais recentes de IC aguda, como os registos ADHERE<sup>(23)</sup> e OPTIMIZE-HF<sup>(24)</sup> e outros estudos<sup>(25)</sup> nos quais a etiologia da IC não foi preditora de mortalidade intra-hospitalar. Tam-

The only predictor of in-hospital mortality in our population was serum sodium <133 mmol/l, which is in agreement with studies that have documented its association with mortality in hospital and after discharge<sup>(24, 27)</sup>. The protective effect of previous medication with ACE inhibitors with regard to in-hospital mortality is also in agreement with current knowledge.

Although our study does not enable us to draw firm conclusions on the subject, it could be argued that the initially reported difference in prognosis between HF etiologies may have lessened in recent years as a result of the significant advances in HF treatment, which may have contributed to the similarity observed in the prognosis of the two etiologies.

Although the prognosis for heart failure is poor<sup>(1, 6-8)</sup>, survival has improved in recent years, due in large part to advances in therapy<sup>(2, 4)</sup>. Various drugs that counteract the harmful effects of neurohormonal systems that contribute to HF progression, including ACE inhibitors, ARBs,

Tabela V. Endpoints no seguimento clínico a 41 meses

	Grupo A (MCI)	Grupo B (MCNI)	p
Morte no seguimento clínico (%)	30,0	23,2	0,258
Transplante cardíaco (%)	20,3	25,9	0,347
Morte ou transplante cardíaco (%)	44,3	45,5	0,899
Morte ou transplante cardíaco ou re-internamento por IC (%)	62,0	67,2	0,386

Table V. Endpoints during 41-month follow-up

	Group A (ICM)	Group B (NICM)	p
Death (%)	30.0	23.2	0.258
Heart transplantation (%)	20.3	25.9	0.347
Death or heart transplantation (%)	44.3	45.5	0.899
Death or heart transplantation or hospital readmission for HF (%)	62.0	67.2	0.386

ICM: ischemic cardiomyopathy; NICM: non-ischemic cardiomyopathy

bém se verificou que no *Euro Heart Failure Survey*<sup>(26)</sup> e mais uma vez no *OPTIMIZE-HF*<sup>(27)</sup>, bem como noutros estudos de menor escala, também recentes<sup>(28, 29)</sup>, que esta variável não influenciou a mortalidade no seguimento clínico. De notar que os registos e estudos referidos incluíram populações internadas por IC aguda com um espectro mais alargado comparativamente com a nossa, incluindo uma proporção significativa de doentes com função sistólica preservada, pelo que a comparação deve ter em conta essa reserva. Mullens W et al realizaram recentemente um estudo para avaliar o prognóstico em doentes com IC sistólica avançada, tendo verificado que a etiologia da IC não foi preditor independente de prognóstico no seguimento clínico<sup>(30)</sup>.

O único preditor de mortalidade intra-hospitalar verificado na nossa população foi a hiponatremia (valores inferiores a 133 mmol/l), o que está de acordo com o verificado em vários estudos que documentaram a sua associação a um aumento de mortalidade intra-hospitalar e no seguimento clínico<sup>(24, 27)</sup>. O efeito protector relativamente à mortalidade intra-hospitalar da medicação prévia com IECAs está igualmente em conformidade com o conhecimento actual.

Apesar de o nosso estudo não nos permitir tirar conclusões relativamente a este assunto, poderá admitir-se que a diferença prognóstica entre as etiologias descrita inicialmente pode ter-se atenuado ao longo dos últimos anos como resultado dos avanços notáveis que a terapêutica da IC tem apresentado, o que poderá ter contribuído para a similitude do prognóstico entre as referidas etiologias.

beta-blockers and, more recently, aldosterone antagonists, have been shown to reduce mortality in this pathology. Their clinical benefit is seen in patients with systolic dysfunction due to different etiologies and degrees of HF<sup>(1, 2)</sup>. In recent years, evidence has mounted that cardiac resynchronization therapy significantly reduces morbidity and mortality<sup>(1, 2)</sup>, and that implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) can prevent sudden death in this population<sup>(1, 2)</sup>. Although there have been no randomized trials in this area, there is consensus that heart transplantation, provided proper selection criteria are applied, increases survival and quality of life in patients with advanced HF<sup>(1, 2)</sup>.

As pointed out above, one of the factors that may have contributed to greater mortality in patients with ICM initially was the fact that they were more likely to have a substrate conducive to ventricular dysrhythmias<sup>(17, 18)</sup>. This is one reason for the greater benefit of ICDs and medical therapy in this population and partly explain the increasing similarity in survival rates over time between the etiologies. At the same time, advances in recent years in treatment of diabetes and other cardiovascular risk factors in the context of secondary prevention for patients with ICM, as well as improvements in HF programs (although not directly evaluated in this study), may also have improved their prognosis.

We found no difference between the groups in frequency of use of intracardiac devices or referral for heart transplantation. A large proportion of our study population were treated with the HF drugs recommended in the international

Apesar do prognóstico reservado que caracteriza a IC<sup>(1, 6-8)</sup>, estima-se que nos últimos anos tenha ocorrido uma melhoria na sobrevida destes doentes, o que se deve em larga medida à significativa evolução da terapêutica neste campo<sup>(2, 4)</sup>. Vários fármacos que contrariam os efeitos deletérios dos sistemas neuro-hormonais que contribuem para a progressão da doença, tais como os IECAs, os ARAs, os beta-bloqueantes e mais recentemente os antagonistas dos receptores da aldosterona, demonstraram diminuir a mortalidade nesta patologia. Os seus benefícios clínicos foram evidenciados em doentes com disfunção sistólica de etiologias e graus diversos de IC<sup>(1, 2)</sup>. Na última década foi igualmente comprovado o benefício da terapêutica de ressincronização cardíaca na redução da morbidade e da mortalidade<sup>(1, 2)</sup>, bem como o efeito protector do uso de cardiodesfibrilhador implantável (CDI) na prevenção da morte súbita nesta população<sup>(1, 2)</sup>. Apesar de não haver estudos aleatorizados na área, é consensual que a transplantação cardíaca, quando usada criteriosamente, melhora a sobrevida e a qualidade de vida em doentes com IC avançada<sup>(1, 2)</sup>.

Como foi referido, um dos factores que poderia ter contribuído para uma maior mortalidade inicial em doentes com MCI foi a existência de substrato mais propício para disritmias ventriculares<sup>(17, 18)</sup>. Este facto constitui um dos fundamentos para o eventual benefício específico dos CDIs e da terapêutica médica em geral nesta população, o que poderá ter contribuído para a actual convergência das taxas de sobrevida entre as etiologias. Por outro lado, o progresso do tratamento da diabetes e dos restantes factores de risco cardiovascular ocorrida nos últimos anos em contexto de prevenção secundária em doentes com MCI, bem como a melhor organização de programas de IC, ainda que não directamente avaliados neste estudo, poderão ter também contribuído para esta alteração do prognóstico.

Na nossa população verificámos que não houve diferenças entre os grupos relativamente à frequência de utilização de dispositivos intracardíacos ou referência para transplante cardíaco. Verificámos igualmente que a maioria dos doentes foi tratada com os fármacos recomendados internacionalmente para IC, havendo naturalmente uma fracção que apresentava con-

guidelines, although naturally there were some cases of contraindication or intolerance. There were no differences between the groups in the frequency of prescription of drugs shown to reduce mortality in HF. The prescription rate of these drugs was significantly higher during and after hospital stay than prior to admission, which may have had an effect on the differences between in-hospital and long-term prognosis. The lack of differences between the groups in therapy that has been shown to improve prognosis in HF, particularly the high prescription rates of medical therapy at discharge and in follow-up, may in our opinion have contributed to the similarity in prognosis between the different etiologies, although this study does not have sufficient power to prove this.

Our results highlight the need for further studies comparing prognosis in ICM and NICM, as well as for new risk prediction models, at a time when therapies developed for HF are increasingly widely used, with potential consequences for the course and prognosis of the disease.

## LIMITATIONS

A small percentage of patients in our study may not have been correctly diagnosed as having ICM or NICM, since coronary angiography was performed in most, but not all, patients. There are no data on the rate of implantation of intracardiac devices after hospital discharge, which could be relevant to comparisons between the groups. It was also not possible to obtain information on cause of death (dysrhythmia versus pump failure), which also might have been of interest. This was a non-randomized, observational study on a small population, which explains the lack of certain data.

## CONCLUSION

Our study showed that HF etiology was not a predictor of in-hospital mortality and that there was no difference in long-term prognosis in patients with systolic HF of ischemic and non-ischemic etiology, in contrast to the previous conventional view, but in agreement with more recent data.

tra-indicações ou intolerância, não tendo havido diferenças entre os grupos quanto à frequência de prescrição dos fármacos que demonstraram reduzir a mortalidade. De referir que houve um aumento significativo na taxa de prescrição dos referidos fármacos durante e após a hospitalização, comparativamente à medicação prévia, o que poderá ter implicações nas diferenças encontradas no prognóstico hospitalar *versus* a longo prazo. A ausência de diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito ao tratamento que provou melhorar o prognóstico na IC, nomeadamente o elevado uso da terapêutica farmacológica à data da alta e no seguimento clínico, poderá ter contribuído, em nossa opinião, para a ausência de disparidades no prognóstico entre as diferentes etiologias, ainda que este trabalho não tenha poder para comprovar esse facto.

Os nossos resultados reforçam a necessidade de novos estudos comparativos do prognóstico na MCI e na MCNI, bem como de novos modelos preditores de risco, considerando estarmos numa época em que assiste ao uso cada vez mais generalizado das terapêuticas que têm vindo a ser desenvolvidas na área da IC, com potenciais consequências na evolução e prognóstico da doença.

## LIMITAÇÕES

O nosso estudo pode não ter diagnosticado correctamente uma pequena percentagem de doentes como MCI ou MCNI, uma vez que a angiografia coronária, apesar de ter sido efectuada na maioria dos doentes, não foi

universal. Não foi possível obter dados sobre a taxa de implantação de dispositivos intra-cardíacos após a alta hospitalar, o que poderia ter interesse na análise comparativa entre os grupos. Também não foi possível obter informação acerca da forma de morte, disritmia *versus* falência de bomba, o que também teria interesse ter sido descrito. Trata-se de um estudo com uma amostra pequena, observacional e não aleatorizado, o que justifica a falta de alguns dados.

## CONCLUSÃO

O nosso estudo demonstrou que a etiologia da IC não foi preditora de mortalidade intra-hospitalar e que não houve diferenças no prognóstico a longo prazo nos doentes com IC por disfunção sistólica de etiologia isquémica *versus* não-isquémica, ao contrário do que era anteriormente considerado, mas já de acordo com alguns dados mais recentes.

Pedido de separatas:  
Address for reprints:

Carolina Lourenço  
Hospitais Universidade de Coimbra  
Serviço de Cardiologia  
Praceta Mota Pinto  
3000-075 Coimbra, Portugal  
Tel: +351239400656  
Fax: +351 239 780552  
e-mail: carolinanegrier@gmail.com

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29:2388-2442.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults - A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:e1-90.
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al., 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.
4. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-1835.
5. Chwan AC, Sindone AP, Wong HS, Freedman SB. Differences in management and outcome of ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;26:129(2):198-204.
6. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.



7. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285: 1441-1446.
8. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-322.
9. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
11. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90:1765-73.
12. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-56.
13. Nony P, Boissel JP, Girard et al. P, Relative efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality of patients with congestive heart failure: implications of randomized trials and role of the aetiology (ischaemic or non-ischaemic) of heart failure. *Eur Heart J* 1992;13:1101- 8.
14. Follath F, Cleland JG, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1167-72.
15. Abraham WT, Singh B. Ischemic and nonischemic heart failure do not require different treatment strategies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33 Suppl 3:S1-7.
16. Bart B, Shaw AB, Mccants CB, et al. Clinical Determinants of Mortality in Patients With Angiographically Diagnosed Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30 (4):1002-8.
17. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction <20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:1348-1354.
18. Likoff MJ, Chandler SL and Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59:634-638.
19. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
20. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol*. 2007;30(5):245-50.
21. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation* 2006; 113:1424-1433.
22. Deng MC, Brisse B, Erren M, et al. Ischemic versus idiopathic cardiomyopathy: differing neurohumoral profiles despite comparable peak oxygen uptake. *Int J Cardiol*. 1997;10:61(3):261-8.
23. Yancy CW, Fonarow GC. Quality of Care and Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure: The ADHERE Registry. *Current Heart Failure Reports* 2004, 1:121-128.
24. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008;29; 52(5):347-56.
25. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, 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.
26. Velavan P, Khan NK, Goode K, et al. Predictors of short term mortality in heart failure - insights from the Euro Heart Failure survey. *Int J Cardiol*. 2010; 7;138(1):63-9.
27. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008; 156(4):662-73.
28. Gustafsson F, Schou M, Videbaek L, et al. Incidence and predictors of hospitalization or death in patients managed in multidisciplinary heart failure clinics. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(4):413-9.
29. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, et al. for the FINN-AKVA Study Group. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27(24):3011-7.
30. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Prognostic evaluation of ambulatory patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;1;101(9):1297-302.