



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

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

**CATARINA CARVALHO BESSA**

***DIABETES MELLITUS***  
***COMO MAU PREDITOR DE PROGNÓSTICO NA***  
***INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA?***

**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**  
**PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES**  
**DOUTORA FÁTIMA SARAIVA**

**MARÇO/2012**

# Diabetes *mellitus*

## como mau preditor de prognóstico na

### Insuficiência Cardíaca Avançada?

CATARINA BESSA \*; FÁTIMA SARAIVA \*\*; LINO GONÇALVES \*\*, LUÍS A. PROVIDÊNCIA \*\*

\* Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

\*\* Clínica Universitária de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

#### **Endereço**

Catarina Carvalho Bessa

E-mail: [catbessa@msn.com](mailto:catbessa@msn.com)

Faculdade de Medicina.

Pólo I – Edifício Central da Universidade de Coimbra

Rua Larga, 3004-504 Coimbra, Portugal

Telefone: +351 239 857 777



## RESUMO

**Introdução:** Insuficiência Cardíaca e Diabetes *mellitus* são duas entidades clínicas crónicas, interdependentes que coexistem e condicionam aumento significativo das taxas de mortalidade. Com o aumento da incidência destas duas patologias na sociedade atual, importa determinar os impactos e mecanismos que as interligam. Mas, o impacto da Diabetes em doentes hospitalizados por Insuficiência Cardíaca e/ou, em casos de Insuficiência Cardíaca Avançada, permanece ainda com contornos mal definidos e controversos, nomeadamente, quanto à influência prognóstica da Diabetes *mellitus* na sobrevivência destes doentes.

**Objetivo:** Avaliar a Diabetes *mellitus* como preditor do prognóstico de doentes internados por Insuficiência Cardíaca Avançada.

**Metodologia:** Realizou-se um estudo retrospectivo a partir de uma amostra retida de 339 doentes admitidos consecutivamente, entre janeiro de 2003 e junho de 2006, na unidade de tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Na análise, consideraram-se dois grupos contrastantes segundo a ausência (grupo A) ou evidência clínica de Diabetes *mellitus* (grupo B). Na análise de sobrevivência, o *endpoint* primário foi definido com base na mortalidade ou na ocorrência de efeitos adversos major, nomeadamente necessidade de transplante ou readmissão hospitalar, num tempo de seguimento clínico máximo de 6,3 anos (range 0-2306 dias, mediana 395,5 dias).

**Resultados:** Da totalidade da amostra retida, 32,2% (n=109) dos elementos eram diabéticos. Este grupo incluiu maior número de indivíduos do sexo masculino [76,1 (n=83) *versus* 68,7% (n=158);  $p=0,099$ ] e de idosos ( $63,5\pm 11,2$  *versus*  $56,6\pm 15,4$  anos,  $p<0,001$ ). O diagnóstico de admissão mais frequente foi a Insuficiência Cardíaca

crônica agudizada (89,0%, n=97) e as comorbidades mais prevalentes: anemia (30,2%, n=26), doença tiroideia (20,9%, n=18), doença renal (48,9%, n=45), dislipidemia (60,7%, n=54), tabagismo (33,0% n=27) e doença arterial periférica (20,8%, n=16). Relativamente aos dados hemodinâmicos, os doentes do grupo B apresentam valores de tensão arterial sistólica na admissão mais elevados ( $117,6 \pm 24,4$  versus  $110,7 \pm 22,2$  mmHg,  $p=0,017$ ). Os valores de glicemia foram também significativamente mais elevados ( $193,9 \pm 92,9$  versus  $121,7 \pm 45,1$  mg/dL,  $p < 0,001$ ). A mortalidade intrahospitalar foi de 7,8% no grupo A e 5,5% no grupo B, não tendo esta diferença significado estatístico. No *follow-up*, também não se registaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à taxa de mortalidade (22,9 versus 31,6,  $p=0,098$ ). A sobrevivência, expressa sob a forma de curvas Kaplan-Meier, é pior (30,6%) no Grupo B a partir dos 4,3 anos de *follow-up*. Aos 6 meses e ao fim de um ano a sobrevivência é, para o Grupo A e B de 62,5 versus 67,9% e 48,8 versus 56,2%, respetivamente.

**Conclusões:** Neste estudo, a Diabetes *mellitus* não se associou a um pior prognóstico em doentes com Insuficiência Cardíaca Avançada.

**Palavras-Chave:** Insuficiência Cardíaca Avançada, Diabetes *mellitus*, Prognóstico, Mortalidade

## ABSTRACT

**Title:** Is Diabetes *mellitus* a poor predictor of prognosis in Advanced Heart Failure?

**Introduction:** Heart Failure and Diabetes *mellitus* are two chronic and interdependent clinical conditions that coexist and commonly cause significant increase in mortality rates. With the increasing incidence of these two diseases in our society nowadays, it reveals to be important to determine the impacts and mechanisms that interrelate. But the impact of Diabetes in patients hospitalized for heart failure and / or in cases of Advanced Heart Failure, still remains ill-defined and controversial, particularly regarding the prognostic influence of Diabetes *mellitus* on survival of these patients.

**Objective:** To evaluate the Diabetes *mellitus* as a predictor of prognosis of patients hospitalized for Advanced Heart Failure.

**Methods:** We conducted a retrospective study from a retained sample of 339 patients admitted consecutively between January 2003 and June 2006 on the treatment unit of Advanced Heart Failure of the Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. In the analysis, we considered two contrasting groups according to absence (group A) or clinical evidence of Diabetes *mellitus* (group B). In survival analysis, the primary endpoint was defined based on mortality or the occurrence of major adverse event, including the need for transplantation or hospital readmission in a clinical follow-up time of 6.3 years (range 0-2306 days, median 395.5 days).

**Results:** Of the total sample, 32.2% (n=109) of the elements were diabetic. This group included more males [76.1 (n=83) *versus* 68.7% (n=158),  $p=0.099$ ] and elderly ( $63.5\pm 11.2$  *versus*  $56.6\pm 15.4$  years,  $p<0.001$ ). The most common admission diagnosis was chronic decompensated Heart Failure (89.0%, n=97) and the most prevalent comorbidities: anemia (30.2%, n=26), thyroid disease (20.9%, n=18), kidney disease

(48.9%, n=45), dyslipidemia (60.7%, n=54), smoking (33.0% n=27) and peripheral arterial disease (20.8%, n=16). For hemodynamic data, patients in group B have values of systolic blood pressure higher at admission (117.6±24.4 *versus* 110.7±22.2 mmHg,  $p=0.017$ ). The blood glucose values were also significantly higher (193.9±92.9 *versus* 121.7±45.1 mg/dL,  $p<0.001$ ). The in-hospital mortality was 7.8% in group A and 5.5% in group B, and this difference is not statistically significant. At follow-up, also there were no statistically significant differences regarding the mortality rate (22.9 *versus* 31.6,  $p=0.098$ ). Survival, expressed in the form of Kaplan-Meyer curves, it is worse (30.6%) in Group B from 4.3 years of follow-up. At 6 months and one year survival is in Group A and B 62.5 and 48.8 *versus* 67.9% vs. 56.2%, respectively.

**Conclusions:** In this study, Diabetes *mellitus* was not associated with a worse prognosis in patients with Advanced Heart Failure.

**Key-Words:** Advanced Heart Failure, Diabetes *mellitus*, prognosis, mortality

Gostaria de prestar o meu sincero agradecimento ao Professor Doutor Lino Gonçalves pela sua disponibilidade e capacidade pedagógica. Para além de um excelente profissional foi distinto mentor e orientador. À Doutora Fátima Saraiva pela orientação crítica e pela disponibilidade que sempre demonstrou, também o meu sincero reconhecimento e agradecimento. Agradeço ainda à Doutora Hélia Martins e ao Doutor Gonçalo Paupério pelo seu contributo na realização deste trabalho. Por fim, à minha família, a quem devo tudo, que sempre me apoiaram incondicionalmente e sempre me incentivaram a desafiar as impossibilidades e a fazer melhor.



## INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços no tratamento, a taxa de mortalidade e o número de hospitalizações por Insuficiência Cardíaca (IC) têm aumentado significativamente nos últimos anos (Hunt et al, 2001). Esta síndrome surge assim como um problema emergente de saúde pública, com padrão exponencial de crescimento relacionado com a idade e que afeta 6 a 10% da população com mais de 65 anos de idade (Longo et al, 2010).

A IC ocorre em doentes que, devido a uma anomalia herdada ou adquirida da estrutura cardíaca e/ou da função, desenvolvem um conjunto de sintomas (dispneia e cansaço) e sinais (edemas e ralas) que conduzem frequentemente a hospitalizações e à degradação da qualidade de vida (Fonarow, 2005; Seixas-Cambão e Leite-Moreira, 2009; Longo et al, 2010). A Insuficiência Cardíaca Avançada (ICA) representa um estágio terminal desta síndrome, com múltiplas formas de apresentação clínica que, normalmente requerem hospitalização e cuidados intensivos (Kamouth e Francis, 2011).

Por sua vez, o número de doentes com Diabetes *mellitus* (DM) continua a crescer nas sociedades industriais. No decorrer das duas últimas décadas estima-se um crescimento de 30 milhões em 1985 para 285 milhões em 2010 e para 438 milhões em 2030 (Longo et al, 2010). Este aumento deve-se principalmente às alterações no estilo de vida, nomeadamente à ingestão excessiva de alimentos hipercalóricos e hiperlipídicos, à diminuição da atividade física e ao envelhecimento da população.

A DM é uma comorbilidade muito comum nos doentes com IC. Trata-se de uma distúrbio metabólico crónico e progressivo que provoca importantes alterações a nível da micro e macrocirculação. (Fonarow, 2005; Serrano-Rios e Corbatón, 2005). Os diferentes tipos de DM são causados por uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais (Longo et al, 2010).

Para Amato et al (1997) cada uma destas condições representa um fator de risco para o desenvolvimento da outra, sendo que vários mecanismos estão implicados nesta relação.

Primeiro, destaca-se a importância de outras comorbilidades associadas, constituindo a denominada síndrome metabólica, tais como a dislipidemia, a hipertensão, a obesidade e o estado inflamatório (Baliga e Sapsford, 2009); segundo, a DM desempenha um relevante papel no desenvolvimento acelerado da aterosclerose coronária (Voors e van der Horst, 2011); por último, vários estudos clínicos e experimentais afirmam a existência de um tipo específico de miocardiopatia relacionada com a microangiopatia, com os fatores metabólicos e com a fibrose do miocárdio (Bauters et al, 2003; Marwick, 2008). Esta tríade tóxica conduz a uma diminuição da função ventricular, que por sua vez estimula o eixo renina-angiotensina e o sistema nervoso simpático conduzindo a lesões do miocárdio (Bell, 2007).

Uma das primeiras evidências de que a DM poderia ser um fator de prognóstico em doentes com IC teve por base a análise dos estudos de disfunção ventricular esquerda [SOLVD] (Shindler et al, 1996; Dries et al, 2001) ao mostrar que a DM e a doença cardíaca isquémica interagem progressivamente no sentido da disfunção do miocárdio, realçando uma maior mortalidade no grupo dos diabéticos (Sölang et al, 1999; Bauters et al, 2003; Domanski et al, 2003; Gustafsson et al, 2004; Adams et al, 2005).

Não obstante todo o trabalho desenvolvido para perceber a ligação entre estas duas entidades clínicas, a relação entre DM em doentes hospitalizados por IC e/ou em casos de ICA permanece ainda pouco estudada ou controversa. Segundo Devroey e Van Casteren (2010), a necessidade de admissão hospitalar representa individualmente um pior prognóstico, sendo que neste grupo de doentes a mortalidade é claramente mais elevada do que na IC crónica (Flores-le Roux et al, 2011).

Este estudo visa perceber se a presença de DM, em doentes hospitalizados por ICA, condiciona ou não um pior prognóstico. Justifica-se pela importância destas duas patologias na sociedade atual, mas também, com a necessidade de otimizar o tratamento e os cuidados de saúde e consequentemente, melhorar a gestão dos recursos humanos e económicos existentes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo, incluindo 339 pacientes admitidos consecutivamente na unidade de tratamento de ICA do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, entre janeiro de 2003 e junho de 2006.

Os dados foram obtidos através da consulta do processo único hospitalar, tendo-se obtido informação acerca de dados demográficos, antecedentes cardiovasculares, causas, formas de apresentação e fatores precipitantes da IC, parâmetros laboratoriais, eletrocardiográficos e hemodinâmicos.

A amostra foi dividida em dois grupos contrastantes, segundo a ausência (Grupo A) ou evidência clínica de DM (Grupo B). Segundo Longo et al (2010), considera-se que a DM se caracteriza por sintomas de diabetes e concentração sérica de glucose superior a 200 mg/dL ou concentração sérica de glucose medida em jejum superior a 126 mg/dL ou Hemoglobina A1C superior a 6,5% ou prova de tolerância oral à glicose após duas horas superior a 200 mg/dL. Neste estudo todos os doentes já tinham o diagnóstico prévio de diabetes comprovado pelo relato pessoal ou através da informação recolhida do processo clínico individual.

Por outro lado, de acordo com a New York Heart Association (NYHA), o sistema de classificação da IC é funcional tendo por base a sintomatologia expressa pelo doente. Neste caso, as classes funcionais III e IV, respetivamente, moderada e severa, são as que interessam avaliar. A classe III apresenta-se com uma marcada limitação da atividade física; confortável em repouso, mas com cansaço, palpitações e dispneia para pequenos esforços. A classe IV apresenta-se como incapacidade total para atividades físicas sem desconforto e sintomas de insuficiência cardíaca em repouso.

A classificação mediante estes dois graus foi registada com base nos registos clínicos do processo individual, de acordo com a avaliação orgânica realizada e a opinião do especialista clínico. Neste estudo, foram excluídos todos os doentes que não correspondiam a classes funcionais III ou IV da NYHA. Não foram ajustadas as variáveis tais como a etiologia isquémica da IC, importante causa de mortalidade em diabéticos, registada em vários estudos (Dries et al, 2001; Bauters et al, 2003; Domanski et al, 2003; Burger et al, 2005; Choi et al, 2011).

O *endpoint* foi definido como a ocorrência de morte de causa cardiovascular ou de eventos adversos major (transplante cardíaco ou reinternamento por IC). O tempo de seguimento clínico mediou entre a data do primeiro internamento e as datas relativas às ocorrências de reinternamento por descompensação, transplante cardíaco ou morte, durante um período máximo de 6,3 anos (range 0-2306 dias, mediana 395,5 dias). Este seguimento foi obtido através de contacto telefónico ou presencial.

### **Análise estatística**

Os dados recolhidos foram submetidos a tratamento estatístico, utilizando o programa IBM SPSS Statistics (versão 19.0). A partir da base produzida, procedeu-se à análise

descritiva das frequências das respostas e ao cálculo de algumas medidas amostrais de tendência central e/ou de dispersão, de acordo com as leis e propriedades de uma distribuição Normal.

No tratamento estatístico dos resultados das variáveis nominais ou categóricas, aplicamos os testes do Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher, para comparação das proporções entre os grupos. As variáveis contínuas foram submetidas previamente ao teste de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) e comparadas as médias entre os grupos, com a aplicação do teste t-de Student ou, a sua alternativa não paramétrica U-Mann-Whitney. Os resultados foram expressos através dos valores do teste, o valor de  $p$  e a respetiva média  $\pm$  desvio padrão (DP). O valor considerado estatisticamente significativo foi de  $p < 0,05$ , correspondente a um intervalo de confiança de 95% para a aceitação / rejeição das hipóteses de trabalho.

Na análise da sobrevivência foram aplicadas as curvas de Kaplan-Meier e o teste estatístico do *log-rank* para a comparação entre os grupos relativamente a sobrevivência cumulativa aos 6 meses, no final de um e de dois anos e no seguimento global.

## RESULTADOS

### **Dados demográficos e características clínicas**

A amostra estudada, constituída por 339 doentes internados por ICA, classe III e IV da NYHA, apresentava uma idade média de  $58,9 \pm 14,5$  anos (range 11-92 anos). Relativamente ao género verificou-se que a maioria dos doentes (71,1%,  $n=241$ ) era do sexo masculino.

Quanto à classe funcional, entre as classes III e IV da NYHA, a maioria dos indivíduos (81,4%, n=276) enquadrava-se nesta última. Cerca de um terço da população (32,2%, n=109) era diabética (Grupo B). Este grupo incluiu doentes mais idosos ( $63,5 \pm 11,2$  versus  $56,6 \pm 15,4$  anos,  $p < 0,001$ ) e maior percentagem de indivíduos do sexo masculino [n=83 (76,1%) versus n=158 (68,7%),  $p=0,099$ ] (Tabela I).

Tabela I. Características gerais da amostra.

	Total	Grupo A	Grupo B	p
Nº total de Doentes	339	230	109	
<b>Dados Demográficos</b>				
Sexo (%)				
Masculino	71,1	68,7	76,1	0,099
Feminino	28,9	31,3	23,9	
Idade média (anos $\pm$ DP)	58,9 $\pm$ 14,5	56,7 $\pm$ 15,4	63,5 $\pm$ 11,2	0,000*
Classe Funcional NYHA (%)				
III	18,6	17,0	22,0	0,166
IV	81,4	83,0	78,0	

A forma de apresentação da IC mais frequente é a IC crónica agudizada, observada em 85,3% (n=289) da totalidade da amostra. Existe uma diferença significativa estatística nestes grupos relativamente ao choque cardiogénico cuja prevalência na admissão é superior no grupo A (10,9 versus 3,7%,  $p=0,018$ ) (Tabela II).

O grupo B reuniu maior número de doentes com anemia (30,2 versus 18,8%,  $p=0,023$ ), antecedentes de patologia tiroideia (20,9 versus 11,6%,  $p=0,030$ ), renal (48,9 versus 32,0%,  $p=0,004$ ), hepática e com doença pulmonar obstrutiva crónica. (Tabela III).

Tabela II. Formas de apresentação da IC.

(%)	Total	Grupo A	Grupo B	P
Edema Agudo do Pulmão	8,8	9,1	8,3	0,484
Insuficiência Cardíaca Aguda	7,1	8,3	4,6	0,157
Insuficiência Cardíaca Crónica Agudizada	85,3	83,5	89,0	0,119
Insuficiência Cardíaca Direita	3,2	3,0	3,7	0,494
Insuficiência Cardíaca Hipertensiva	0,6	0,4	0,9	0,540
Choque Cardiogénico	8,6	10,9	3,7	0,018*

Tabela III. Comorbilidades.

(%)	Total	Grupo A	Grupo B	p
Anemia	21,9	18,8	30,2	0,023*
Doença tiroideia	14,2	11,6	20,9	0,030*
Doença renal	36,9	32,0	48,9	0,004*
Doença hepática	4,6	4,1	6,0	0,323
Doença pulmonar obstrutiva crónica	13,8	13,0	15,1	0,375
Hipertensão arterial	84,2	7,0	5,6	0,407
Dislipidémia	39,0	30,5	60,7	0,000*
Tabagismo	25,0	21,9	33,0	0,032*
História Familiar	8,0	8,6	6,5	0,383
Stress	20,1	18,3	25,3	0,129
AVC/AIT	6,3	4,9	10,4	0,081
Doença Arterial Periférica	13,1	10,5	20,8	0,020*

AVC – acidente vascular cerebral; AIT – acidente isquémico transitório

A prevalência de dislipidemia (33,0 *versus* 21,9%,  $p < 0,001$ ), tabagismo (33,0 *versus* 21,9%,  $p=0,032$ ), AVC / AIT e doença arterial periférica (20,8 *versus* 10,5%,  $p=0,020$ ) foi significativamente superior no grupo B (*Tabela III*).

Relativamente aos fatores precipitantes da IC, a infecção (25,7%,  $n=80$ ) e as disritmias (20,8%,  $n=65$ ) foram os mais comuns. Neste âmbito, apenas se verificou significância estatística para a valvulopatia, mais prevalente no grupo A (8,1 *versus* 2,3%,  $p=0,044$ ) (*Tabela IV*).

*Tabela IV.* Etiologia da Descompensação.

(%)	Total	Grupo A	Grupo B	<i>p</i>
Disritmias	20,8	22,3	17,0	0,191
Infeção	25,7	23,3	31,8	0,082
Valvulopatia	6,4	8,1	2,3	0,044*
Síndrome Coronário Aguda	5,5	4,0	9,1	0,072
Diminuição da <i>Compliance</i>	5,5	5,4	5,7	0,554

Relativamente aos dados eletrocardiográficos na admissão não se verificam diferenças significativas no que diz respeito à prevalência de ritmo sinusal, fibrilhação auricular ou bloqueio completo de ramo esquerdo.

Em relação aos dados hemodinâmicos, os doentes do grupo B apresentam valores de TA sistólica mais elevados (117,6±24,4 *versus* 110,7±22,2 *mmHg*,  $p=0,017$ ). A frequência cardíaca, a diurese nas primeiras 8 horas e a fração de ejeção ventricular, avaliada por angiografia de radionuclídeos, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Os valores de glicémia na admissão foram



significativamente mais elevados no grupo B ( $193,9 \pm 92,9$  versus  $121,7 \pm 45,1$  mg/dL,  $p < 0,001$ ) (Tabela V).

Tabela V. Dados eletrocardiográficos, hemodinâmicos e laboratoriais na admissão.

	Total	Grupo A	Grupo B	P
<b>Dados eletrocardiográficos (%)</b>				
Ritmo Sinusal	59,8	59,9	59,6	0,384
Fibrilhação Auricular	33,2	33,5	32,6	0,496
Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo	32,6	33,0	31,5	0,455
<b>Dados hemodinâmicos</b>				
FEVE – ARN (% $\pm$ DP)	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,068
TA Sistólica (mmHg $\pm$ DP)	113,1 $\pm$ 23,2	110,7 $\pm$ 22,2	117,6 $\pm$ 24,4	0,017*
TA Diastólica (mmHg $\pm$ DP)	67,8 $\pm$ 15,2	67,4 $\pm$ 15,8	68,6 $\pm$ 14,2	0,527
Frequência cardíaca (b.p.m. $\pm$ DP)	87,8 $\pm$ 20,7	88,5 $\pm$ 21,0	86,5 $\pm$ 20,1	0,442
Diurese nas 1 <sup>as</sup> 8 horas (mL/dia $\pm$ DP)	1038,3 $\pm$ 647,6	1066,6 $\pm$ 678,3	986,3 $\pm$ 586,6	0,324
<b>Dados laboratoriais</b>				
PCR (mg/L $\pm$ DP)	3,4 $\pm$ 5,3	3,6 $\pm$ 5,9	3,0 $\pm$ 3,8	0,381
Glicemia (mg/mL $\pm$ DP)	144,5 $\pm$ 72,3	121,7 $\pm$ 45,1	193,9 $\pm$ 92,9	0,000*
Creatinina (mg/dL $\pm$ DP)	1,5 $\pm$ 0,9	1,6 $\pm$ 1,0	1,47 $\pm$ 0,6	0,374
Hemoglobina (g/dL $\pm$ DP)	13,1 $\pm$ 2,1	13,3 $\pm$ 2,2	12,8 $\pm$ 2,0	0,069
BNP (pg/mL $\pm$ DP)	1344,5 $\pm$ 1456,6	1360,2 $\pm$ 1236,0	1307,8 $\pm$ 1884,2	0,807

FEVE-ARN – fração de ejeção ventricular avaliada por angiografia de radionuclídeos; TA – tensão arterial; PCR – proteína C reativa; BNP – péptido natriurético B

Os restantes dados avaliados, nomeadamente a PCR, a creatinina, a hemoglobina e o BNP não revelaram diferenças para o valor de probabilidade estabelecido (*Tabela V*).

### Dados intra-hospitalares e follow-up

A média de duração do internamento foi de  $6,7 \pm 5,7$  dias no Grupo A e de  $6,8 \pm 5,5$  dias no grupo B ( $p=0,942$ ). A mortalidade intra-hospitalar foi inferior no grupo B (5,5% *versus* 7,8%,  $p=0,297$ ), mas sem atingir significância estatística. Da amostra inicial, 109 pessoas foram reinternadas. Destas, o valor mediano de dias até ao segundo reinternamento é de 154,0 dias (média  $246,2 \pm 302,7$  dias). A análise desta amostra segue uma distribuição muito dispersa, sendo que o mínimo de dias até ao segundo reinternamento foi 1 dia e o máximo chegou aos 1534 dias, o que corresponde a um período superior a quatro anos (*Tabela VI*).

Quando estudados os números de reinternamentos nestes dois grupos não se verificam diferenças significativamente estatísticas entre eles (1 internamento: 13,9 *versus* 13,8%; 2 internamentos: 9,6 *versus* 4,6%; 3 internamentos: 3,5 *versus* 5,5%; 4 internamentos: 7,4 *versus* 4,6%;  $p = 0,365$ ).

*Tabela VI.* Dados relativos ao internamento e mortalidade intra-hospitalar.

	Total	Grupo A	Grupo B	<i>p</i>
Média duração internamento (dias $\pm$ DP)	$6,7 \pm 5,6$	$6,7 \pm 5,7$	$6,8 \pm 5,5$	0,942
Mortalidade intra-hospitalar (%)	7,1	7,8	5,5	0,297
Tempo até ao 2º reinternamento (dias $\pm$ DP)	$246,2 \pm 302,7$	$257,8 \pm 317,6$	$216,9 \pm 264,2$	0,527

A análise de ocorrência de morte durante o *follow-up* apresenta um valor superior, mas não estatisticamente significativo, no Grupo B (31,6 versus 22,9%,  $p=0,098$ ) sendo que o tempo que decorre até este acontecimento é significativamente menor ( $1078,0\pm 570,4$  versus  $1302,3\pm 663,2$ ,  $p=0,012$ ). Por outro lado, a ocorrência combinada de morte, transplante ou reinternamento é menor no grupo B (65,8 versus 69,7%,  $p=0,318$ ), mais prevalente (70,7%) nos indivíduos do sexo masculino, sendo que o tempo que decorre até ao seu acontecimento é também menor ( $729,1\pm 622,3$  versus  $735,2\pm 743,5$ ,  $p=0,947$ ) (Tabela VII).

Tabela VII. Dados relativos à mortalidade ou ocorrência de efeitos adversos.

	Total	Grupo A	Grupo B	<i>p</i>
Morte durante o <i>follow-up</i> (%)	25,5§	22,9	31,6	0,098
Tempo até morte durante o <i>follow-up</i> (dias ± DP)	1233,4±643,4	1302,3 ± 663,2	1078,0±570,4	0,012*
Morte ou transplante (%)	47,0§	46,9	47,4	0,525
Tempo até morte ou transplante (dias ± DP)	967,5±708,0	984,7 ± 745,3	928,8±618,5	0,542
Morte, transplante ou reinternamento (%)	68,5§	69,7	65,8	0,318
Tempo até ocorrência de morte, transplante ou reinternamento (dias ± DP)	733,3±707,2	735,2 ± 743,5	729,1 ± 622,3	0,947

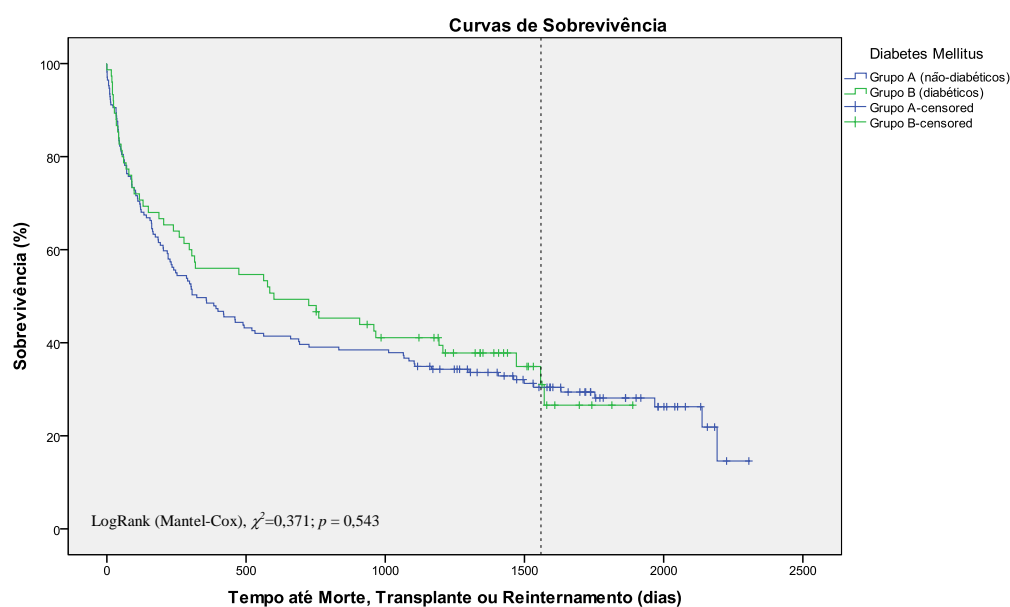
§ valor de percentagem válida (excluindo *missings*)

### Análise de sobrevivência

Na análise das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, o teste estatístico de *log-rank* indica não haver diferenças significativas nas taxas de sobrevivência no *endpoint*

combinado de sobrevida livre de morte, transplante cardíaco ou reinternamento hospitalar por IC.

Figura 1. Curva de Sobrevivência do *endpoint* combinado sobrevida livre de morte, transplante ou reinternamento de ambos os grupos.



Por observação da curva de Kaplan-Meier verificamos que o Grupo B apresenta uma pior sobrevivência (30,6%) a partir dos 1554,6 dias (4,3 anos) de *follow-up*. Podemos também aferir a sobrevivência, para o Grupo A e para o Grupo B respectivamente, aos 6 meses de 62,5 e 67,9%; ao fim de um ano de 48,8 e 56,2%; e ao fim de 2 anos de 39,2 e 49,3%. (Figura 1)

## DISCUSSÃO

Os estudos de Framingham foram os primeiros a demonstrar a importância da diabetes na mortalidade a longo prazo em doentes com IC (Kannel e McGee, 1974). Relativamente aos estudos randomizados, a DM foi identificada como um fator de risco

independente na mortalidade e morbidade em doentes sintomáticos e assintomáticos com IC nos estudos de disfunção ventricular esquerda (SOLVD) (Shindler et al, 1996).

Sölang et al (1999) sugeriu também a importância do papel da DM na patogénese, prognóstico e resposta ao tratamento na IC. Vários outros estudos afirmam uma pior relação entre a DM e IC (Bauters et al, 2003; Groote et al, 2004), entre DM e doentes hospitalizados por IC (Gustafsson et al, 2004; Varela-Roman et al, 2005) e entre DM e ICA (Domanski et al, 2003; Adams et al, 2005; Smooke et al, 2005).

A etiologia desta relação terá uma provável origem multifatorial e inclui fatores tais como isquémia miocárdica, aterosclerose, deposição de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), acumulação lipídica, stress oxidativo, disfunção mitocondrial e das células do miocárdio secundárias a um estado de hiperglicémia crónica (Bell, 2007; Marwick, 2008; Glass et al, 2010; Voors e van der Horst, 2011).

O aumento da morbidade e mortalidade parece relacionar-se com o sinergismo da hiperglicémia com outros fatores de risco cardiovasculares, nomeadamente dislipidémia, hipertensão, obesidade (Waring et al, 2011), sedentarismo e tabagismo que vão conduzir a alterações cardíacas estruturais e funcionais que conduzirão por sua vez, a um estado de IC crónica (Kamalesh, 2007, Andersson et al, 2010) com todas as implicações que tal pode ter e que obviamente irão induzir a que indicadores tais como a albumina, a creatinina, o BNP e a função plaquetar estejam alteradas nestes doentes.

Segundo Kamalesh (2007), a disfunção cardíaca na DM resulta dum complexo mecanismo que envolve a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina-aldosterona com o aumento dos níveis das citocinas em circulação, com alterações do ritmo e aumento do stress oxidativo.

Para além das alterações arterioscleróticas associadas com a diabetes, os fatores fisiopatológicos específicos do miocárdio, tais como as alterações no metabolismo dos miócitos, a utilização inadequada de glicose, o aumento da lipólise, a fibrose do miocárdio e as alterações da atividade do sistema autónomo, parecem contribuir para um pior prognóstico (Bauters et al, 2003; Burger et al, 2005; Andersson et al, 2010).

Há ainda autores (Garcia et al, 2005) que consideram que a IC é *per si* um fator que promove o desenvolvimento de resistência à insulina e ao aparecimento da DM, postulando que a DM predispõe à IC e que esta predispõe os doentes a desenvolver DM (Tenenbaum et al, 2003).

DM e IC são duas patologias que frequentemente coexistem e que, quer individualmente quer em conjunto, condicionam importantes taxas de morbi-mortalidade. A sua prevalência cresce exponencialmente (Voors e van der Horst, 2011), sendo por isso, segundo Cohen-Solal et al (2008) muito importante otimizar cuidadosamente o controlo de ambas as situações.

Neste estudo, incluímos doentes internados por IC avançada, independentemente dos restantes preditores de pior prognóstico que entendemos, por si só pode condicionar maior morbi-mortalidade. Deste grupo, 32% eram diabéticos, valor ligeiramente superior a outros referidos na literatura para populações não específicas, tomando um leque de 15-26% (Shindler et al, 1996; Bauters et al, 2003; Gustafsson et al, 2004; MacDonald et al [a], 2008), mas mais aproximado aos 36% descritos no estudo BEST e inferior aos 41-44% de Adams et al (2005) e Ghali et al (2007). Estes últimos resultados foram obtidos junto de doentes hospitalizados por ICA nos Estados Unidos e podem dever-se a uma maior incidência da DM na população Americana relativamente à Europeia (Berry et al, 2008).

Por outro lado, a percentagem de diabéticos na nossa população foi significativamente superior à prevalência de 4 a 6% obtida nas populações de controlo em Bauters et al (2003). Podemos justifica-los pela evidência de que se trata de um grupo com ICA, uma vez que a IC aumenta a resistência à insulina que por sua vez leva ao desenvolvimento da DM (Kostis e Sanders, 2005; Ghali et al, 2007).

Os doentes diabéticos são mais velhos que os não-diabéticos e predominantemente do sexo masculino. Estes dados são parcialmente concordantes com Gustafsson et al (2004), MacDonald et al [a] (2008) e Boer et al (2010) que descreveram uma maior prevalência de DM em doentes mais idosos (acima dos 70 anos) e em mulheres. Ainda, para Gustafsson et al (2004) e MacDonald et al [a] (2008), as mulheres apresentam não só uma maior prevalência de DM como uma maior mortalidade, justificada pelo aumento da resistência à insulina, maior extensão de patologia coronária (Gustafsson et al, 2004) e consequentemente, maior suscetibilidade à lesão isquémica (Ahmed et al, 2007).

A maioria dos doentes com DM da nossa população encontra-se em classe IV da NYHA, o que corrobora Gustafsson et al (2004) ao considerar que os doentes diabéticos terão IC num estado mais avançado quando hospitalizados. Neste sentido, quer a hiperinsulinémia quer a hiperglicémia estão associadas a um estado inflamatório crónico, a alterações no crescimento do músculo-esquelético (Glass et al, 2010) e no balanço energético cardíaco (Kamalesh, 2007).

Os doentes da nossa amostra apresentam uma prevalência significativa de anemia, doença tiroideia, dislipidémia, história de tabagismo e de doença arterial periférica, facto que está de acordo com o estudo de Kannel e McGee (1979) e MacDonald et al [a]

(2008), que além destes fatores sugerem também maior frequência de doença renal e hipertensão em doentes diabéticos.

A diferença de prevalência de choque cardiogénico é estatisticamente relevante, não obstante a principal forma de apresentação ser a IC crónica agudizada. Relativamente à avaliação eletrocardiográfica, hemodinâmica e laboratorial não se registaram diferenças significativas, exceto para os valores da TA sistólica na admissão, estatisticamente mais elevados no grupo dos doentes diabéticos. A infeção foi em ambos os grupos o principal fator de descompensação da IC. Não foram encontrados dados na literatura que suportem estes resultados.

Neste estudo, a partir dos valores de BNP e creatinina, não se aferiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos o que não suporta Aspromonte et al (2007) Seixas-Cambão e Leite-Moreira (2009) e Boer et al (2010) que os indicam como importantes fatores de prognóstico na IC descompensada. Tal deve-se ao facto de na ICA se verificar uma atenuação do efeito natriurético do ANP e do BNP e aumento da concentração sérica de creatinina, principalmente por diminuição da perfusão renal, aumento da atividade simpática renal e do sistema renina-angiotensina e diminuição da expressão e atividades dos recetores

Os valores de glicemia foram significativamente mais elevados no grupo dos diabéticos, o que se poderá justificar, entre outros aspetos, com um mau controlo glicémico neste grupo. Com efeito, os doentes insulino-tratados tendem a apresentar uma maior mortalidade e maiores taxas de reinternamento, possivelmente porque este tipo de tratamento representa um maior período de duração e evolução da doença (Garcia et al, 2005; Smooke et al, 2005).



A duração média do internamento entre os dois grupos é muito aproximada e a ocorrência de morte intra-hospitalar no grupo dos doentes diabéticos, apesar de elevada (5,5%) é inferior ao grupo dos doentes não diabéticos, o que não é concordante com Domanski et al (2003) que numa análise multivariada numa população com ICA, conclui que a DM é um fator determinante e associada a um aumento de mortalidade e de hospitalizações.

Relativamente ao *endpoint* combinado de morte, transplante ou reinternamento, a diferença de prognóstico entre os grupos, embora não sendo significativamente estatística, é inferior no grupo dos diabéticos. Este dado não é consistente com outros estudos anteriores (Shindler et al, 1996; Dries et al, 2001; Gustafsson et al, 2004; Smooke, 2005; Berry et al, 2008) que indicam que os diabéticos têm uma maior taxa de mortalidade, que são significativamente mais propensos a ser reinternados por IC e que têm maiores taxas de mortalidade ao fim de um ano independentemente da causa.

Com efeito, os resultados junto da nossa população confirmam que o tempo médio decorrente até os eventos adversos é menor no grupo dos diabéticos, ou seja, estes indivíduos são mais precocemente reinternados por ocorrência de efeito adverso.

Apesar de não obtermos dados significativamente estatísticos que provem um pior prognóstico nos doentes com DM e ICA, sabemos de um modo empírico que a relação existe. Como tal, e de acordo com Sölang et al (1999) importa sensibilizar para a identificação precoce da doença. Assim, um esforço acrescido e combinado entre cardiologistas e endocrinologistas deve ter lugar no sentido de identificar os doentes em risco e implementar medidas preventivas.

Por fim, revela-se de grande importância fazer referência às limitações deste estudo, entre as quais salientamos o seu caráter retrospectivo que condicionou a análise. A recolha dos dados clínicos dos doentes não incluía a duração nem a etiologia da IC.

Além disso, desconhecemos a quantidade de internamentos anteriores ao definido aqui como sendo o primeiro. Também não temos informação do tipo nem da duração da DM que cada um dos doentes apresenta, nem tão pouco do tipo e duração do tratamento ou do controlo metabólico.

Não foram igualmente registadas as complicações secundárias da DM nem obtida informação acerca do controlo glicémico durante o período de internamento. São desconhecidos todos os casos de DM não diagnosticados, bem como a medicação antidiabética realizada durante o período de *follow-up*.

## REFERÊNCIAS

Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Galvao M, Horton DP, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators (2005) **Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry [ADHERE]**. Am Heart J, 149: 209-216

Ahmed A, Aban IB, Vaccarino V, Lloyd-Jones DM, Goff Jr DC, Zhao J, Love TE, Ritchie C, Ovalle F, Gambassi G, Dell'Italia LJ (2007) **A propensity-matched study of the effect of diabetes on the natural history of heart failure: variations by sex and age**. Heart, 93(12): 1584-1590

Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M, Rengo F (1997) **Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The observatorio Geriatrico Regione Campania Group**. Diabetes Metab, 23: 213-218

Andersson C, Weeke P, Pecini R, Kjaergaard J, Hassager C, Kober L, Torp-Pedersen C (2010) **Long-term impact of diabetes in patients hospitalized with ischemic and non-ischemic heart failure**. Scand Cardiovasc J, 44(1): 37-44

Aspromonte N, Feola M, Millit M, Scardovi AB, Coletta C, Carbonieri E, Giovinazzo P, Di Giacomo T, Barro S, Rosso GL, Ceci V, Milani L, Valle R (2007) **Prognostic role of B-type natriuretic peptide in patients with diabetes and acute descompensated heart failure**. Diabet Med, 24(2): 124-130

Baliga V, Sapsford R (2009) **Review article: Diabetes mellitus and heart failure – an overview of epidemiology and management.** Diabetic Vascular Disease Research, 6(3): 164-171

Bauters C, Lamblin N, Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, Groote P (2003) **Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome.** Cardiovascular Diabetology, 2(1): 1-16

Bell DS (2007) **Heart failure in the diabetic patient.** Cardiol Clin, 25(4): 523-538

Berry C, Brett M, Stevenson K, McMurray JJV, Norrie J (2008) **Nature and prognosis importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure.** Heart, 94(3): 296-304

Boer RA, Doehner W, van der Horst ICC, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Flather MD, van Veldhuisen DJ (2010) **Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients > ou =70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]).** Am J Cardiol, 1; 106(1): 78-86

Burger AJ, Tsao L, Aronson D (2005) **Prognosis impact of diabetes mellitus in patients with acute descompensated heart failure.** Am J Cardiol, 1; 95(9): 1117-1119

Choi DJ, Han S, Jeon ES, Cho MC, Kim JJ, Yoo BS, Shin MS, Seong IW, Ahn Y, Kang SM, Kim YJ, Kim HS, Chae SC, Oh BH, Lee MM, Ryu KH (2011) **Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for patients hospitalized for acute heart failure: a report from the Korean heart failure registry.** Korean Circ J, 41(7): 363-371

Cohen-Solal A, Beauvais F, Logeart D (2008) **Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association.** J Card Fail, 14(7): 615-625

Devroey D, Van Casteren V (2010) **Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure.** Cent Eur J Public Health 18: 209-214

Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR, for the BEST Investigators (2003) **The effect of diabetes on outcomes of patients with heart failures in the BEST trial.** J Am Coll Cardiol, 3; 42(5): 914-922

Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ (2001) **Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction.** Jo Am Coll Cardiol, 38(2): 421-428

Flores-Le Roux JA, Comin J, Botet JP, Benaiges D, Puig-de Dou J, Chillarón J, Goday A, Bruguera J, Cano-Perez JF (2011) **Seven-year mortality in heart failure patients with undiagnosed diabetes: an observational study.** Cardiovascular Diabetology, 10: 39

Fonarow GC (2005) **An approach to heart failures and diabetes mellitus.** Am J Cardiol, 22; 96(4A): 47E-52E

Garcia C, Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, Prats M, Rey-Joly C, Valle V (2005) **Prognostic significance of diabetes in a heart failure population: one year mortality and heart failure related hospital admission.** Med Clin (Barc), 125(5): 161-165

Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, Young P, Galle EG, Leigh J, Ecklund FL, Bristow MR (2007) **Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure.** J Card Fail, 13(9): 769-773

Glass CE, Singal PK, Singla DK (2010) **Stem cells in diabetic infarcted heart.** Heart Fail Rev, 15(6): 581-588

Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C (2004) **Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure.** Eur Heart J, 25 (8): 656-662

Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L, Torp-Pedersen C, for the DIAMOND study group (2004) **Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failures.** J Am Coll Cardiol, 3; 43(5): 771-777

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML for the American College of Cardiology/American Heart Association task force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) (2001) **ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the adult: executive summary.** J Am Coll Cardiol 38:2101-2113

Kamalesh M (2007) **Heart failure in diabetes and related conditions.** J Card Fail, 13(10): 861-873

Kamouh A, Francis GS (2011) **Contemporary management and research directions in advanced heart failure: where are we going?** Congestive Heart Failure, 17(5): 241-247

Kannel WB, McGee DL (1974) **Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study.** Am J Cardiol, 34(1): 29-34

Kannel WB, McGee DL (1979) **Diabetes and Cardiovascular disease.** JAMA, 241(19): 2035-2038

Kostis JB, Sanders M (2005) **The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes.** Am J Hypertens, 18: 731-737

Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J (2010) **Harrison's Principles of Internal Medicine 18<sup>th</sup> Edition.** USA: McGraw-Hill Companies

MacDonald MR, Jhund PS, Petrie MC, Lewsey JD, Hawkins NM, Bhagra S, Munoz N, Varyani F, Redpath A, Chalmers J, MacIntyre K, McMurray JJV (2008) **Discordant short- and long-term outcomes associated with diabetes in patients with heart failure: importance of age and sex: a population study of 5.1 million people in Scotland.** Circ Heart Fail, 1(4): 234-41[a]

Marwick TH (2008) **Diabetic Heart Disease.** Postgrad Med J, 84:188-192

Seixas-Cambão M, Leite-Moreira AF (2009) **Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crônica.** Rev Port Cardiol; 28 (4): 439-471

Serrano-Rios M, Corbatón A (2005) **Diabetes mellitus, heart failure and mortality.** Med Clin (Barc), 2; 125(5): 182

Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC, for the SOLVD Investigators (1996) **Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) Trials and Registry.** Am J Cardiol 77: 1017-1020

Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC (2005) **Insulin-treated diabetes in associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure.** Am Heart J, 149(1): 168-174

Sölang L, Malmberg K, Rydén L (1999) **Diabetes mellitus and congestive heart failure: further knowledge needed.** Eur Heart J, 20: 789-795

Tenenbaum A, Motro M, Fisman M, Leor J, Freimark D, Boyke V (2003) **Functional class in patients with Heart Failure is associated with the development of Diabetes.** Am J Med, 114: 271-275

Varela-Roman A, Shamagian LG, Caballero EB, Ramos PM, Veloso PR, Gonzalez-Juanatey JR (2005) **Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year study.** Eur J Heart Fail, 7: 859-864

Voors AA, van der Horst AAV (2011) **Diabetes: a driver for heart failure.** Heart, 97(9): 774-780

Waring ME, Saczynski JS, McManus D, Zacharias M, Lessard D, Gore JM, Goldberg RJ (2011) **Weight and mortality following in people with type 2 diabetes: cost-effectiveness of its prevention measured by a simulated preventive treatment.** Am J Med, 14(5 Suppl 1): S20-3