



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Nathália Felix Araujo Salvino

**Impacto da obesidade no prognóstico de pacientes com
insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida de etiologia
isquêmica**

Rio de Janeiro

2021

Nathália Felix Araujo Salvino

**Impacto da obesidade no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca
de fração de ejeção reduzida de etiologia isquêmica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

S185 Salvino, Nathália Felix Araújo.
Impacto da obesidade no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida de etiologia isquêmica / Nathália Felix Araujo Salvino – 2021.
55f.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Obesidade - Teses. 2. Insuficiência cardíaca - Teses. 3. Coração - Doenças - Teses. I. Rocha, Ricardo Mourilhe. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.315

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Nathália Felix Araujo Salvino

**Impacto da obesidade no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca
de fração de ejeção reduzida de etiologia isquêmica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 08 de dezembro de 2021.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Denilson Campos de Albuquerque

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Dra. Ana Luiza Ferreira Sales

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Dedico esta pesquisa aos meus pais Paulo Gustavo e Vânia Márcia, meus exemplos, meus grandes inspiradores, que sejam sempre motivo de orgulho.

Ao meu marido Thiago, pela paciência, parceria e incentivo, que seja sempre meu porto seguro.

Ao meu filho Pedro Paulo, por me energizar com sua alegria, por trazer leveza e fazer a minha vida muito melhor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito ao meu orientador Dr. Ricardo Mourilhe Rocha, pela parceria de sempre, pela amizade, paciência, dedicação e pela tranquilidade com a qual me guiou durante essa longa jornada. Minha admiração por você só aumentou ao longo destes 3 anos.

Ao Dr. Pedro Pimenta de Mello Spineti por toda ajuda durante as análises estatísticas e produções científicas, seu suporte foi fundamental.

A Lyz Tavares Sousa minha querida acadêmica, hoje médica. Minha grande parceira e amiga.

Ao enfermeiro Fabio Abrahão pela colaboração durante as buscas incessantes pelos prontuários.

A minha inquestionavelmente maravilhosa família, por fazerem parte da mais sólida base, por me apoiarem e incentivarem sempre.

RESUMO

SALVINO, Nathália Felix Araujo. *Impacto da obesidade no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida de etiologia isquêmica*. 2021. 55 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Introdução: A prevalência da obesidade atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo e está associada a alterações generalizadas na estrutura e função cardiovascular. Sabe-se ainda, que um índice de massa corporal (IMC) elevado é fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC). Em contrapartida, vários estudos mostram uma associação paradoxal entre a obesidade e o prognóstico de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e IC, chamado de “paradoxo da obesidade”. Por essa teoria, ao contrário da expectativa, indivíduos com doença cardíaca estabelecida e excesso de peso ou obesidade apresentariam melhor prognóstico do que indivíduos com peso baixo ou normal. **Objetivo:** Avaliar a relação entre a obesidade e o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) de etiologia isquêmica, utilizando como variável a mortalidade geral. **Métodos:** estudo observacional, retrospectivo e, unicêntrico, realizado através da análise de registros médicos, além de contatos telefônicos dos pacientes acompanhados no ambulatório de IC de um hospital quaternário. Foram analisados registros de novembro de 1997 a agosto de 2019, sendo determinado como tempo de seguimento máximo o período de 10 anos e mínimo de 6 meses. **Crítérios de inclusão:** idade entre 18 e 90 anos, portadores de ICFER de etiologia isquêmica, com presença de dados antropométricos em sua primeira avaliação e ao menos uma consulta entre 2010 e 2019. Foram analisadas variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, ecocardiográficas, terapêuticas e prognósticas. **Resultados:** Entre os 1556 prontuários do ambulatório, 242 apresentaram os critérios de inclusão. Eram 71% do sexo masculino, mediana de idade 62,6 (56-70), IMC baixo peso 1%, eutrófico 35%, sobrepeso 37%, obesidade grau I 18%, obesidade grau II 7% e obesidade grau III 1%. Foram excluídos das análises principais os grupos baixo peso e obesidade grau III devido a amostragem insuficiente. No grupo obesidade grau II foi observado maior incidência de alcoolismo, fibrilação atrial, diabetes e pacientes em classe funcional (CF) III da NYHA, enquanto nos demais grupos em CF II. Nos 4 grupos analisados, existia predomínio de disfunção grave do ventrículo esquerdo (VE). Dos 242 pacientes, 50% evoluíram com óbito. Com base nas curvas de sobrevida: os grupos obesidade grau I e eutrófico apresentaram melhor prognóstico, o grupo sobrepeso apresentou desempenho intermediário, e o grupo obesidade grau II a pior curva, ($p=0,123$). Na análise de subgrupo, o grupo obesidade grau I apresentou prognóstico melhor que o grupo e obesidade grau II ($p=0,033$). Na análise multivariada o MAGGIC score não foi capaz de prever mortalidade nos diferentes grupos de estado nutricional, possivelmente devido ao longo tempo de seguimento e/ou devido ao N pequeno. **Conclusão:** A obesidade não interferiu no prognóstico de pacientes ambulatoriais com ICFER de etiologia isquêmica.

Palavras-chave: Paradoxo da obesidade. Insuficiência cardíaca. Obesidade

ABSTRACT

SALVINO, Nathália Felix Araujo. *Impact of obesity on the prognosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction of ischemic etiology*. 2021. 55 f.
Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas.
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Introduction: The prevalence of obesity has reached epidemic proportions worldwide and is associated with widespread changes in cardiovascular structure and function. It is also known that a high body mass index (BMI) is a risk factor for the development of heart failure (HF). In contrast, several studies show a paradoxical association between obesity and the prognosis of patients with coronary artery disease (CAD) and HF, called the “obesity paradox”. According to this theory, contrary to expectations, individuals with established heart disease and overweight or obesity would have a better prognosis than individuals with low or normal weight. **Objective:** To evaluate the relationship between obesity and the prognosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) of ischemic etiology, using overall mortality as a variable. **Methods:** observational, retrospective and single-center study, carried out through the analysis of medical records, in addition to telephone contacts of patients followed at the HF outpatient clinic of a quaternary hospital. Records from November 1997 to August 2019 were analyzed, with a maximum follow-up period of 10 years and a minimum of 6 months being determined. **Inclusion criteria:** age between 18 and 90 years, patients with HFREF of ischemic etiology, with the presence of anthropometric data in their first assessment and at least one consultation between 2010 and 2019. **Demographic, clinical, laboratory, echocardiographic, therapeutic and prognostics.** **Results:** Among the 1556 medical records of the clinic, 242 met the inclusion criteria. They were 71% male, median age 62.6 (56-70), low BMI 1%, eutrophic 35%, overweight 37%, grade I obesity 18%, grade II obesity 7% and grade III obesity 1%. Underweight and grade III obesity groups were excluded from the main analysis due to insufficient sampling. In the grade II obesity group, there was a higher incidence of alcoholism, atrial fibrillation, diabetes, and patients in NYHA functional class (FC) III, while in the other groups in FC II. In the 4 groups analyzed, there was a predominance of severe left ventricular (LV) dysfunction. Of the 242 patients, 50% died. Based on the survival curves: the obesity grade I and eutrophic groups had the best prognosis, the overweight group had an intermediate performance, and the grade II obesity group the worst curve ($p=0.123$). In the subgroup analysis, the grade I obesity group had a better prognosis than the grade II obesity group ($p=0.033$). In the multivariate analysis or MAGGIC was not able to predict mortality in different nutritional status groups, possibly due to the long follow-up time and/or due to small sample size. **Conclusion:** Obesity did not affect the prognosis of outpatients with HFREF of ischemic etiology. **Conclusion:** Obesity did not affect the prognosis of outpatients with HFREF of ischemic etiology.

Keywords: Obesity paradox. Heart failure. Obesity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação nutricional baseada no IMC	22
Quadro 2 - Classificação funcional da doença cardíaca (NYHA)	23
Figura 1 - Fluxograma de seleção de pacientes	27
Gráfico 1 - Distribuição da população geral do estudo por classe funcional (NYHA)	29
Gráfico 2 - Distribuição da população geral do estudo por grau de disfunção ventricular esquerda.....	30
Gráfico 3 - Presença de comorbidades na população geral do estudo.....	31
Gráfico 4 - Distribuição da população geral por classe nutricional com base no IMC	31
Gráfico 5 - Distribuição da população por gênero de acordo com a classificação nutricional.....	35
Gráfico 6 - Distribuição da população por idade de acordo com a classificação nutricional.....	35
Gráfico 7 - Classe funcional de acordo com classificação nutricional.....	36
Gráfico 8 - Análise de comorbidades por classificação nutricional.....	37
Gráfico 9 - Diferença na incidência de alcoolismo tendo o grupo obesidade grau I como referência para comparação.....	37
Gráfico 10 - Diferença na incidência de diabetes mellitus tendo o grupo obesidade grau I como referência para comparação.....	38
Gráfico 11 - Diferença na incidência de fibrilação atrial tendo o grupo obesidade grau I como referência para comparação.....	38
Gráfico 12 - Grau de disfunção sistólica do VE por classificação nutricional.....	39
Gráfico 13 - Fármacos modificadores de prognóstico em uso de acordo com a classificação nutricional.....	40
Gráfico 14 - Curva de sobrevida geral da população.....	41
Gráfico 15 - Curva de sobrevida de acordo com a classificação nutricional.....	41
Gráfico 16 - Curva de sobrevida eutrófico x obesidade grau I.....	42
Gráfico 17 - Curva de sobrevida sobrepeso x obesidade grau I	43
Gráfico 18 - Curva de sobrevida obesidade grau I x obesidade grau II.....	43
Gráfico 19 - MAGGIC ESCORE de acordo com a classificação nutricional.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis demográficas, antropométricas, clínicas e comorbidades de acordo com a classificação nutricional	32
Tabela 2 - Variáveis ecocardiográficas e laboratoriais de acordo com a classificação nutricional.....	33
Tabela 3 - Medicamentos de acordo com a classificação nutricional.....	34
Tabela 4 - Impacto da classificação nutricional na sobrevida de acordo com análise de COX.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRA	Bloqueadores dos receptores de Angiotensina
CA	Circunferência abdominal
CF	Classe funcional
CKD EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology</i>
CICr	Clearence de creatinina;
DAC	Doença arterial coronariana
DEXA	<i>Dual Energy X Ray Absorptiometry</i>
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSLp	Dislipidemia
DSVE	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
ECO	Ecocardiograma
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GIP	Polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose
GLP1	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HB	Hemoglobina
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IC	Insuficiência cardíaca
ICFLR	Insuficiência cardíaca de fração de ejeção levemente reduzida
ICFEP	Insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada
ICFER	Insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
INRA	Inibidor do receptor da neprilisina
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
RI	Resistência insulínica
TD	Tempo de diagnóstico
TRC	Terapia de Ressincronização cardíaca
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
mg/dL	Miligramma por decilitro
<	Menor
>	Maior
g/dL	Gramma por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
bpm	Batimentos por minuto

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	REVISÃO DE LITERATURA	15
1.1	Paradoxo Da Obesidade	15
1.1.1	<u>Argumentos favoráveis</u>	16
1.1.2	<u>Argumentos contrários</u>	16
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo Primário	19
2.2	Objetivos Secundários	19
3	MÉTODOS	20
3.1	Desenho do Estudo	20
3.2	CrITÉrios de Inclusão	20
3.3	CrITÉrios de Exclusão	21
3.4	Análise de Dados	21
3.4.1	<u>Variáveis demográficas e antropométricas</u>	22
3.4.2	<u>Variáveis clínicas</u>	22
3.4.3	<u>Variáveis ecocardiográficas</u>	24
3.4.4	<u>Variáveis laboratoriais</u>	24
3.4.5	<u>Variáveis terapêuticas</u>	25
3.4.6	<u>Variáveis prognósticas</u>	25
3.4.7	Aspectos éticos	26
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5	RESULTADOS	28
6	DISCUSSÃO	46
7	LIMITAÇÕES	50
	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS	52

INTRODUÇÃO

É evidente a forte associação entre obesidade e insuficiência cardíaca (IC),¹⁻¹² independentemente da presença de comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença arterial coronariana (DAC).¹² A prevalência de obesidade atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo e está associada a alterações generalizadas na estrutura e função cardiovascular. Um índice de massa corporal (IMC) elevado e outras medidas antropométricas de obesidade são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de IC, com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida ou preservada.¹³ O *Framingham Heart Study* aponta que para cada aumento de 1kg/m² no IMC, o risco de desenvolver IC aumenta em 5,0% nos homens e em 7,0% nas mulheres.⁶

O desenvolvimento de disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) tem sido uma complicação reconhecida da obesidade por muitas décadas. Mais recentemente, as adipocinas como leptina, resistina e adiponectina e hormônios intestinais, como o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP1) e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), foram postulados como mediadores da relação entre o excesso de adiposidade e DSVE.¹³

Sabe-se ainda que em indivíduos obesos o risco de morte prematura é duplicado em relação aos não obesos, e o risco de morte por doença cardiovascular é aumentado em cinco vezes,¹⁴ sendo esse fator de risco ainda relacionado a maior incidência de arritmias atriais¹¹ e ventriculares, bem como de morte súbita.³ Além disso, a obesidade traz consigo frequentes associações, como a HAS, o diabetes (DM), as dislipidemias (DSL) e a apneia obstrutiva do sono, elevando ainda mais a probabilidade de comprometimento cardíaco. A duração da obesidade mórbida é um forte preditor para o desenvolvimento de IC entre os pacientes obesos.^{4,15} Ter obesidade mórbida por 20 anos está associada a 70% de chance de desenvolvimento de IC, aumentando para 90% após 30 anos.⁷

Em contrapartida, vários estudos mostram uma associação paradoxal entre obesidade e o prognóstico de pacientes com DAC e IC, chamado de paradoxo da obesidade.^{3,5-9,11,16}

Por essa teoria, ao contrário da expectativa, indivíduos com doença cardíaca estabelecida e excesso de peso ou obesidade apresentam melhor prognóstico do

que indivíduos com peso baixo ou normal.^{3,5,6,9,17.}

Dessa forma, embora o paradoxo da obesidade possa representar um fenômeno estatístico, a possibilidade de realmente existir um efeito protetor na fisiologia da obesidade deve ser considerada.⁷ Assim, conhecer a relação entre o IMC e o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) de etiologia isquêmica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), poderá ampliar nossa compreensão sobre o assunto.

1 REVISÃO DA LITERATURA

A prevalência da obesidade atingiu proporções epidêmicas no mundo e está associada a alterações generalizadas na estrutura e na função cardiovascular.¹³ Por outro lado, a prevalência de IC é de aproximadamente 1% a 2% na população adulta em países desenvolvidos, constituindo-se uma das principais causas de hospitalização, morbidade e mortalidade entre a população idosa (≥ 65 anos).¹ A obesidade é um importante fator de risco para IC. O risco de desenvolver IC se correlaciona tanto com a duração quanto com a severidade da obesidade.¹²

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) constitui a principal alteração morfológica cardíaca relacionada a obesidade^{8,18} e a disfunção diastólica a principal alteração funcional.⁸ Além disso, a obesidade produz uma variedade de alterações hemodinâmicas que podem predispor à disfunção ventricular esquerda e direita, mesmo na ausência de outras comorbidades cardíacas, condição conhecida como cardiomiopatia da obesidade.¹⁸ Apesar disso, a maioria dos pacientes obesos com IC apresenta fração de ejeção preservada.¹⁸ Assim, na presença de DSVE deve-se buscar outras etiologias associadas. No Brasil, segundo o estudo BREATHE,¹⁹ a doença coronariana é a principal responsável pela IC (30,3%).

1.1 Paradoxo da Obesidade

Ao contrário do esperado, vários estudos mostram uma associação paradoxal entre obesidade e o prognóstico de pacientes com DAC e IC, chamado de paradoxo da obesidade.^{3,5-9,11,16} Por essa teoria, diferente da expectativa, indivíduos com doença cardíaca estabelecida e excesso de peso ou obesidade apresentam melhor prognóstico do que indivíduos com peso baixo ou normal.^{3,5,6,9,17} Esse prognóstico favorável ocorreria tanto em homens como em mulheres, na IC aguda, na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e na ICFER.⁷

1.1.1 Paradoxo da obesidade: argumentos favoráveis

O paradoxo da obesidade tem sido atribuído a mudanças no sistema neuro-hormonal, maior proteção contra endotoxinas e citocinas inflamatórias e aumento da reserva nutricional e metabólica ("teoria do excesso de calorias") em pacientes obesos.¹¹

Além disso, a caquexia cardíaca, que ocorre tardiamente na IC, é associada a um pior prognóstico.^{5-7,9} Assim, uma vez que a IC avançada se torna catabólica, provocando a perda de massa muscular e caquexia, a obesidade pode cursar com reservas metabólicas aumentadas na forma de tecido adiposo, o que poderia atrasar esse estágio catabólico. No entanto, são necessárias mais investigações para determinar se isso poderia realmente ser um mecanismo.^{7,9} Assim, parece plausível que um certo grau de adiposidade seja genuinamente benéfico para o paciente com IC, pois oferece alguma proteção contra os efeitos negativos da caquexia cardíaca. Além disso, a desnutrição é um fator prognóstico negativo bem estabelecido na IC.⁹

1.1.2 Paradoxo da obesidade: argumentos contrários

A obesidade é uma doença crônica prevalente, complexa, progressiva e recidivante, caracterizada por gordura corporal excessiva, que prejudica a saúde. O tecido adiposo não apenas influencia a regulação central da homeostase energética, mas também pode se tornar disfuncional e predispor o indivíduo ao desenvolvimento de inúmeras complicações.²⁰

Várias ressalvas na interpretação do paradoxo da obesidade devem ser analisadas. Em inúmeros estudos indivíduos obesos foram caracterizados por idade mais jovem, pressão arterial mais elevada, menos arritmias, menos anemia, menos regurgitação valvar, melhor função sistólica do ventrículo esquerdo e melhor função respiratória e renal.¹¹

Estudos observacionais que demonstram o paradoxo não comprovam que a perda de peso não seja benéfica para pacientes obesos com doença arterial coronariana, já que a maioria deles utilizou apenas valores basais do peso corporal

na análise, sem dados de acompanhamento.³ Além disso, a maioria é fruto de análise retrospectiva.⁷ Outro fator relevante é que baixos índices de massa corporal frequentemente são associados a sarcopenia, condição associada a aumento de mortalidade.

Por outro lado, a obesidade dificulta o tratamento de pacientes com IC avançada,⁶ e tanto a obesidade mórbida quanto a IC reduzem marcadamente a capacidade funcional. Além disso, nenhum estudo relatou aumento da mortalidade ou morbidade na IC com intervenções de redução de peso em pacientes com obesidade mórbida.² Neste perfil de paciente, a perda substancial de peso é, ainda, associada à reversão de várias anormalidades hemodinâmicas e remodelamento reverso do VE.² Além disso, uma série de estudos demonstra a relação linear entre a regressão da massa ventricular esquerda e a perda de peso.¹⁰

Consta-se ainda, que a maioria dos estudos que relatam o paradoxo usou o IMC como métrica da obesidade. Postula-se que uma vez que o IMC não difere gordura de massa magra, indivíduos com doença arterial coronariana, e com sobrepeso ou obesidade podem ter mais massa muscular preservada. Assim, quando o IMC atinge valores muito elevados, que proporcionam um maior direcionamento à adiposidade corporal, o paradoxo da obesidade desaparece.³ Reforçando essa teoria, em estudos que usam outras medidas para avaliação de obesidade e prognóstico na IC, como o *Dual Energy X Ray Absorptiometry* (DEXA),⁷ são observados resultados mais conflitantes.

Por outro lado, indivíduos obesos com IC podem ser diagnosticados precocemente com menor grau de disfunção miocárdica que não obesos,⁶⁻⁷ gerando a impressão de melhor desfecho cardiovascular.

Meta-análise⁶ que avaliou pacientes com IC e sobrepeso mostrou redução de hospitalização, mortalidade cardiovascular e por todas as causas em comparação a pacientes com IMC dentro da normalidade. No entanto, os pacientes que apresentaram graus mais significativos de obesidade não apresentaram o mesmo benefício.⁶ Outros estudos sugerem que quando a obesidade excede um IMC de 40kg/m² está novamente associada a pior prognóstico.⁷

Artigo de revisão recente avaliou o impacto da obesidade e da cirurgia bariátrica na evolução de pacientes com insuficiência cardíaca e concluiu que apesar dos riscos da cirurgia bariátrica, este procedimento deve ser considerado em pacientes com IC, uma vez que reduz as comorbidades associadas, melhora a

qualidade de vida, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) e capacidade funcional, além de, em algumas circunstâncias, tornar elegíveis para transplante cardíaco pacientes inicialmente excluídos pelo IMC elevado.²¹

É notório que a obesidade, principalmente a visceral, esta associada aos diferentes fenótipos de IC. Sabe – se que ao estimular o receptor da leptina, leva - se a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina angiotensina, além de aumento direto na produção de aldosterona. Estas vias estão diretamente implicadas na fisiopatologia da IC. Além disso, esta interação deletéria pode causar hiperatividade da neprilisina, enzima, mais recentemente associada a IC ao prejudicar os efeitos contrabalanceadores dos peptídeos natriuréticos atriais. Este mecanismo pode levar expansão plasmática, remodelamento ventricular e fibrose cardíaca.²²

Dessa forma, embora o paradoxo da obesidade possa representar um fenômeno estatístico, a possibilidade de realmente existir um efeito protetor na fisiologia da obesidade deve ser considerada.⁵⁻⁶

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a associação entre a classificação nutricional e mortalidade em longo prazo de portadores de ICFER de etiologia isquêmica.

2.2 Objetivos secundários

- a) Descrever as características de uma população de pacientes com ICFER de etiologia isquêmica;
- b) Correlacionar o MAGGIC score com a classificação nutricional e prognóstico na insuficiência cardíaca.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este projeto consiste em estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico, realizado através da análise de registros médicos nos prontuários, além de contatos telefônicos dos pacientes acompanhados no ambulatório de IC do HUPE.

Foram analisados prontuários com primeira consulta de novembro de 1997 a agosto de 2019, sendo determinado como tempo de seguimento máximo o período de 10 anos e mínimo de 6 meses.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE pela plataforma Brasil. Número de Aprovação: CAAE: 00406818.6.0000.5259 (ANEXO A).

3.2 Critérios de inclusão

- a) Idade maior ou igual a 18 anos e menor ou igual a 90 anos;
- b) Presença de ICFER de etiologia isquêmica;
- c) Presença de dados antropométricos (peso e altura) descritos na consulta índice (primeira consulta no ambulatório de IC);
- d) Ao menos uma consulta entre 2010 e agosto de 2019.

Para definir e classificar IC foi utilizada a Definição Universal de IC,²³ bem como a Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca.²⁴ Dessa forma, a IC trata-se de uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos como dispneia, edema de membros inferiores e fadiga que podem ser acompanhados por redução da capacidade funcional, causados por anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando em débito cardíaco reduzido e/ou pressões intracardíacas elevadas em repouso ou durante o estresse. Segundo estes documentos, a IC é classificada da seguinte forma de acordo com a fração de ejeção: ICFEP aqueles com fração de ejeção $\geq 50\%$; ICFER aqueles com

fração de ejeção <40%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFELR), aqueles com fração de ejeção entre 40-49%.

Foram considerados portadores de IC de etiologia isquêmica, os pacientes que apresentaram história prévia de infarto agudo do miocárdio, ou exames de imagem que confirmem o diagnóstico: coronariografia com obstruções superiores a 50% no tronco da coronária esquerda ou obstruções superiores a 70% nos demais segmentos arteriais, proximais ou médios; ou testes funcionais com critérios de isquemia (cintilografia miocárdica, ressonância magnética, ecocardiograma de estresse ou teste ergométrico); pacientes que apresentem ao ecocardiograma alterações segmentares que respeitem território coronariano associadas a alta probabilidade clínica de DAC.

3.3 Critérios de exclusão

- a) Portadores de cirrose hepática, descompensada ou não;
- b) Portadores de doença renal crônica em terapia de substituição renal;
- c) Portadores de neoplasia em atividade, caracterizada por diagnóstico de câncer há menos de 5 anos ou há mais de 5 anos sem evidência de cura em prontuário;
- d) Pacientes com história prévia de transplante cardíaco ou renal.
- e) Pacientes gestantes

3.4 Variáveis incluídas no banco de dados

As variáveis inseridas no banco de dados foram as demográficas, antropométricas, clínicas, laboratoriais, ecocardiográficas, terapêuticas e prognósticas. Todos os dados obtidos são referentes a consulta índice, que se trata da primeira avaliação clínica no ambulatório de insuficiência cardíaca do HUPE.

O grupo obesidade grau I foi o grupo de referência para comparação das características demográficas e clínicas entre os grupos, tendo em vista a hipótese de que a obesidade está associada a maior mortalidade na IC.

3.4.1 Variáveis demográficas e antropométricas:

- a) Demográficas: Idade e Sexo;
- b) Antropométricas: Peso; Altura; IMC; Circunferência abdominal (CA).

Para definir e classificar obesidade, foi utilizada a Diretriz Europeia para Tratamento de Obesidade em Adultos.²⁵ Segundo essa Diretriz, em adultos maiores de 18 anos, a classificação Nutricional é definida conforme o quadro 1.

Quadro 1- Classificação nutricional baseada no IMC

IMC (Kg/m²)	Classificação Nutricional
<18,5	Baixo Peso
18,5 – 24,9	Eutrófico
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidade grau I
35 – 39,9	Obesidade grau II
>40	Obesidade grau III

Fonte: BMI categories (WHO 1997).

3.4.2 Variáveis clínicas

- a) Sinais vitais: Pressão arterial sistólica (PAS); Pressão arterial diastólica (PAD); Frequência cardíaca (FC);
- b) Tempo de diagnóstico (da insuficiência cardíaca) em meses;
- c) CF de acordo com classificação proposta pela *New York Heart Association* (NYHA)²⁶ (Quadro 2);

d) Presença de comorbidades: HAS; DSLP; DM ou pré diabetes; tabagismo ou ex tabagismo; alcoolismo; fibrilação atrial (FA); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Quadro 2 - Classificação funcional da doença cardíaca pela *New Yor Heart Association* (NYHA)

Capacidade funcional	Avaliação objetiva
Classe I	Pacientes com doença cardíaca, mas que não resulte em limitação da atividade física. A atividade física usual não provoca fadiga, palpitações, dispneia ou angina.
Classe II	Pacientes com doença cardíaca resultando em leve limitação da atividade física. Sentem-se confortáveis em repouso. A atividade física habitual provoca fadiga, palpitação, dispneia ou angina.
Classe III	Pacientes com doença cardíaca resultando em grande limitação da atividade física. Sentem-se confortáveis em repouso. Atividades físicas menos intensas que a habitual provocam fadiga, palpitação, dispneia ou angina.
Classe IV	Pacientes com doença cardíaca resultando em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas da insuficiência cardíaca ou angina podem estar presentes mesmo em repouso. Caso qualquer atividade física seja realizada, o desconforto é aumentado.

Referência: adaptado de Bozkurt B et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021 Apr;14(4) p 546.

Foram considerados indivíduos com hipertensão pacientes em uso de pelo menos um fármaco anti-hipertensivo ou com relato deste diagnóstico em prontuário na primeira consulta.

Foram considerados indivíduos com dislipidemia os pacientes que estavam em uso de estatinas ou que apresentaram LDL maior que 55 mg/dL, tendo em vista toda a população estudada apresentar perfil de risco cardiovascular muito alto, segundo a Diretriz Europeia de Dislipidemia de 2019,²⁷ na primeira consulta.

Foram considerados pacientes com diabetes aqueles com este diagnóstico relatado em prontuário ou aqueles que apresentaram hemoglobina A1c maior ou igual a 6,5%; ou glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dL ou 200 mg/dL na

presença de sintomas como poliúria, polidipsia e polifagia. Foram considerados portadores de pré diabetes pacientes com este diagnóstico relatado em prontuário, ou que apresentaram glicemia de jejum de 100 a 125 mg/dL.²⁸ no exame laboratorial mais próximo a consulta índice.

Foram considerados tabagistas ou ex tabagistas, alcoolistas, portadores de DPOC ou fibrilação atrial, os pacientes que apresentavam estas comorbidades descritas em prontuário na primeira consulta.

3.4.3 Variáveis ecocardiográficas

- a) Fração de ejeção, preferencialmente pelo método de Simpson, ou pelo método de Teicholz, quando a metodologia anterior não se apresentava disponível;
- b) Grau de disfunção do ventrículo esquerdo por análise subjetiva ao ecocardiograma (ECO).

3.4.4 Variáveis laboratoriais

- a) Clearance de creatinina;
- b) Dosagem de sódio e potássio
- c) Hemoglobina;

O clearance de creatinina para estimar a função renal, foi calculado pelo escore CKD EPI.²⁹

3.4.5 Variáveis terapêuticas

Fármacos de uso regular: bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) ou inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou inibidores dos receptores da neprililina (INRA); betabloqueador; antagonista mineralocorticoide; mononitrato; hidralazina; digoxina; ivabradina; diuréticos de alça; tiazídicos; antiplaquetários.

Percentual de pacientes com dose alvo dos seguintes fármacos: IECA; BRA; betabloqueador.

Presença de terapia de ressincronização cardíaca (TRC).

Os percentuais de pacientes em uso de dose alvo dos fármacos IECA, BRA, betabloqueadores foram calculados no intuito de ampliar o potencial de comparabilidade entre os grupos, tendo em vista se tratar de fármacos específicos para o tratamento de IC. Este dado não foi coletado para classe INRA, tendo em vista apenas 2 pacientes estarem em uso do mesmo na ocasião da coleta de dados. Para tal utilizamos como referência a última diretriz brasileira de insuficiência cardíaca que descreve as doses de referência.³⁰

3.4.6 Variáveis prognósticas

- a) MAGGIC escore;
- b) Mortalidade por todas as causas.

O MAGGIC *score*³¹ é uma ferramenta de avaliação prognóstica em termos de mortalidade, validada tanto ICFER quanto ICFEP, através das seguintes variáveis: sexo, presença de diabetes, DPOC, tabagismo atual, tempo de diagnóstico de IC, classe funcional (NYHA), uso de betabloqueador, uso de IECA ou BRA, IMC, PAS, creatinina e fração de ejeção. Sua calculadora encontra-se disponível em: www.heartfailurerisk.org.³¹

O tempo de seguimento máximo foi 10 anos e o tempo de seguimento mínimo foi 6 meses, sendo que o último paciente incluído teve sua consulta índice em 02 de agosto de 2019.

Consideramos como desfecho mortalidade por todas as causas o paciente que apresentou óbito registrado em prontuário, ou informado por ligação para o número de contato cadastrado no ambulatório, ou para aqueles que não preencheram os critérios anteriores, registro de óbito no site do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro.

3.4.7 Aspectos Éticos

Os dados utilizados foram coletados através da análise de registros médicos nos prontuários dos pacientes acompanhados no ambulatório de insuficiência cardíaca do Hospital Universitário Pedro Ernesto entre 1997 e 2020, além de contatos telefônicos de controle para os pacientes selecionados. Por se tratar de estudo observacional, este projeto não apresentou conflitos éticos, pois não impactou em modificações nas condutas médicas. Da mesma forma, não gerou ônus para os pacientes, nem para a instituição em que foi realizado.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Pedro Ernesto (Universidade do Estado do Rio de Janeiro) via Plataforma Brasil e aprovado conforme folha de rosto da aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (anexo 1). Número de aprovação: CAAE 00406818.6.0000.5259.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS 27.0 da IBM para *Windows*. O nível de significância adotado foi de 5%.

Na análise descritiva, as variáveis categóricas foram descritas através de sua frequência. Variáveis contínuas foram descritas pela sua mediana e percentis 25 e 75, por apresentarem distribuição não normal. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada através de seu padrão de distribuição ao histograma e do Teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para comparação dos diferentes extratos de classificação nutricional, as variáveis categóricas foram comparadas através do teste qui-quadrado e exato de Fisher. Já as variáveis contínuas foram comparadas através do teste U de Mann Whitney.

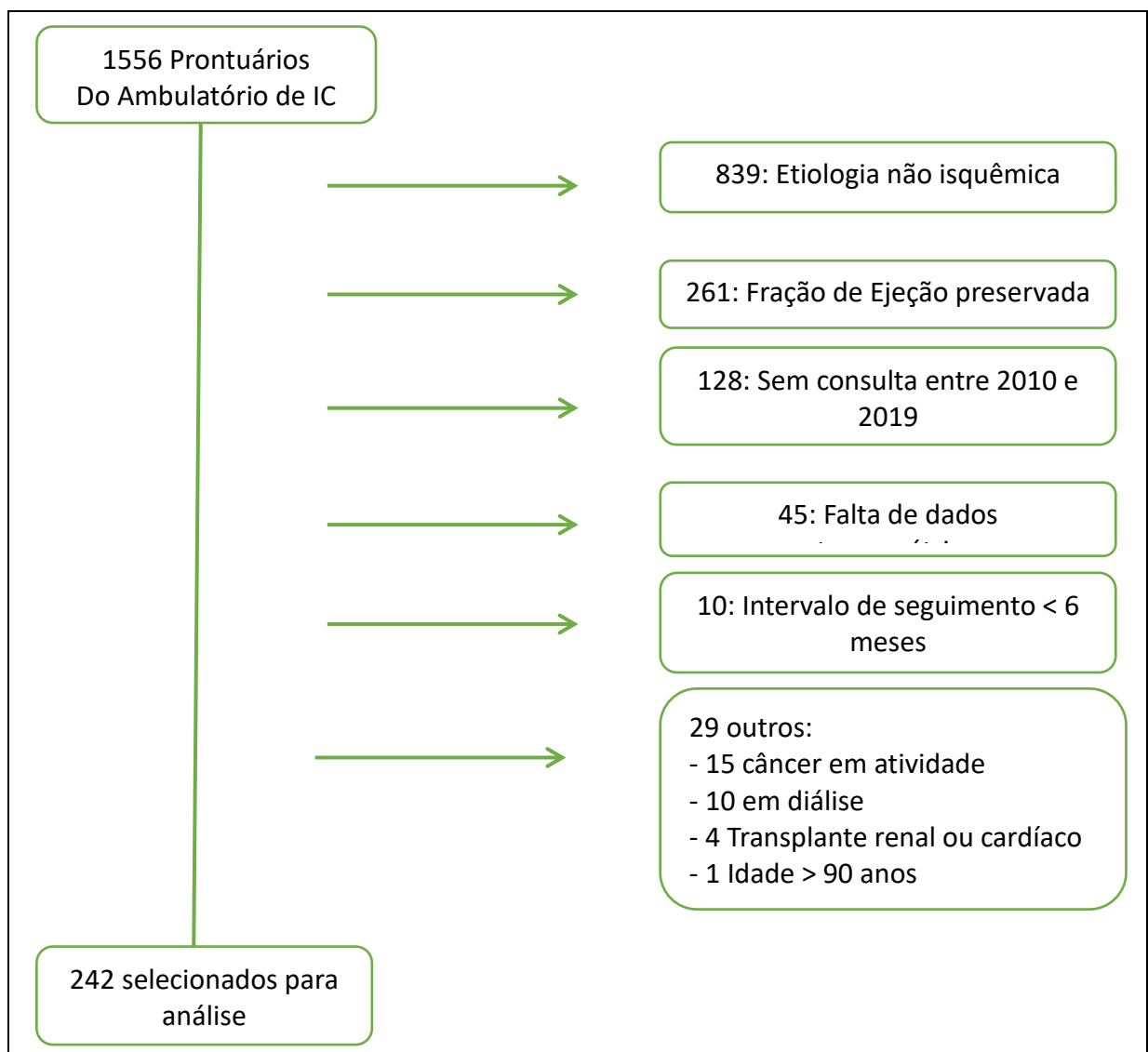
Foram construídas curvas de Kaplan-Meyer, estratificadas por estado nutricional para avaliar a sobrevida. As curvas foram comparadas através do Teste de Log-Rank.

Análise multivariada de Cox foi empregada para avaliar o valor prognóstico independente do estado nutricional em relação a sobrevida utilizando-se como co-variável a pontuação do score MAGGIC.

5 RESULTADOS

Foram analisados 1556 prontuários do ambulatório de insuficiência cardíaca do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Dentre estes, 839 foram excluídos por não se tratar de IC de etiologia isquêmica; 261 por apresentarem IC-FEP; 128 por não apresentarem nenhuma consulta entre 2010 e agosto de 2019; 45 por falta de dados antropométricos; 10 por intervalo de seguimento inferior a 6 meses; 29 por outros motivos. Foram incluídos 242 prontuários na análise (figura 1).

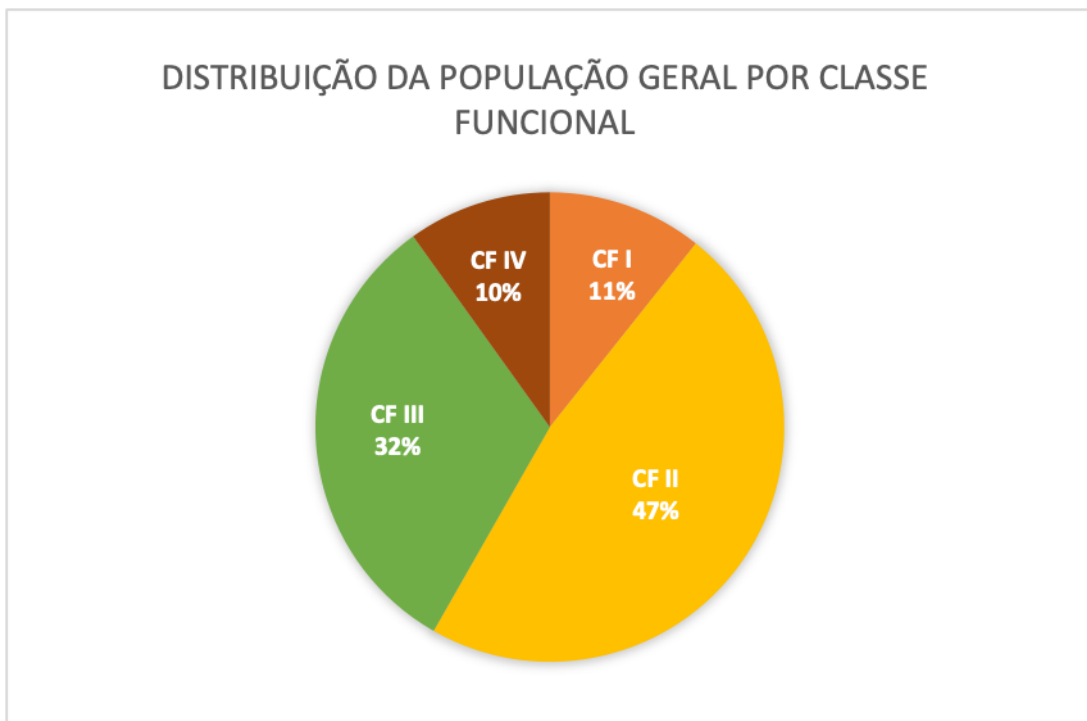
Figura 1 - Fluxograma de seleção de pacientes



Dentre os pacientes com critérios para inclusão, não havia portadores de cirrose.

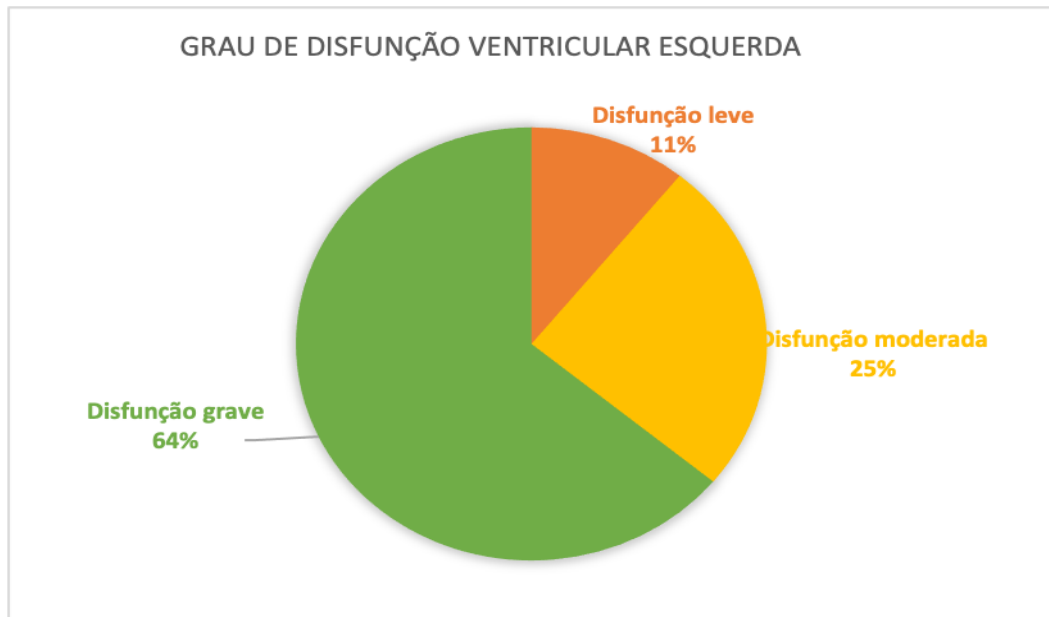
Dos 242 pacientes selecionados 71% eram do sexo masculino, com mediana de idade 62,6 (56-70), mediana de tempo de IC 12,1 meses (2,9 -40,9), FEVE 35% (26-41%). A distribuição por classe funcional é apresentada no gráfico 1 e no gráfico 2 a distribuição por grau de disfunção do VE.

Gráfico 1- Distribuição da população geral do estudo por classe funcional (NYHA)



Legenda: CF: classe funcional.
Fonte: ARAUJO, 2021

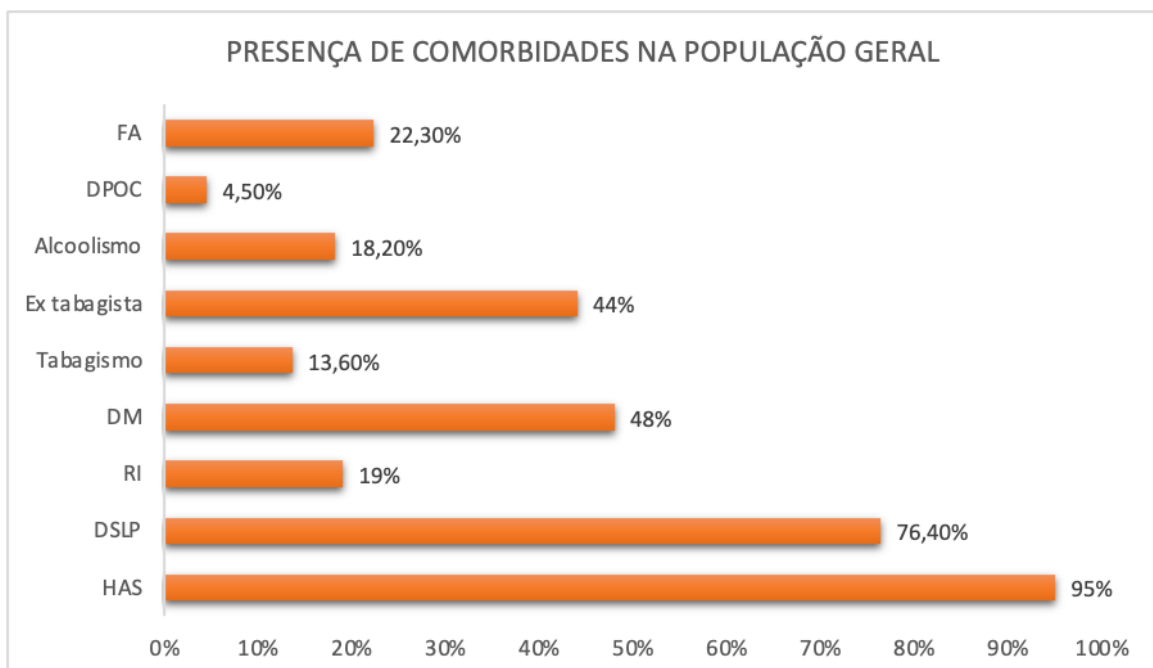
Gráfico 2 - Distribuição da população geral do estudo por grau de disfunção ventricular esquerda



Fonte: ARAUJO, 2021

O gráfico 3 demonstra as comorbidades da população geral do estudo.

Gráfico 3 - Presença de comorbidades na população geral do estudo

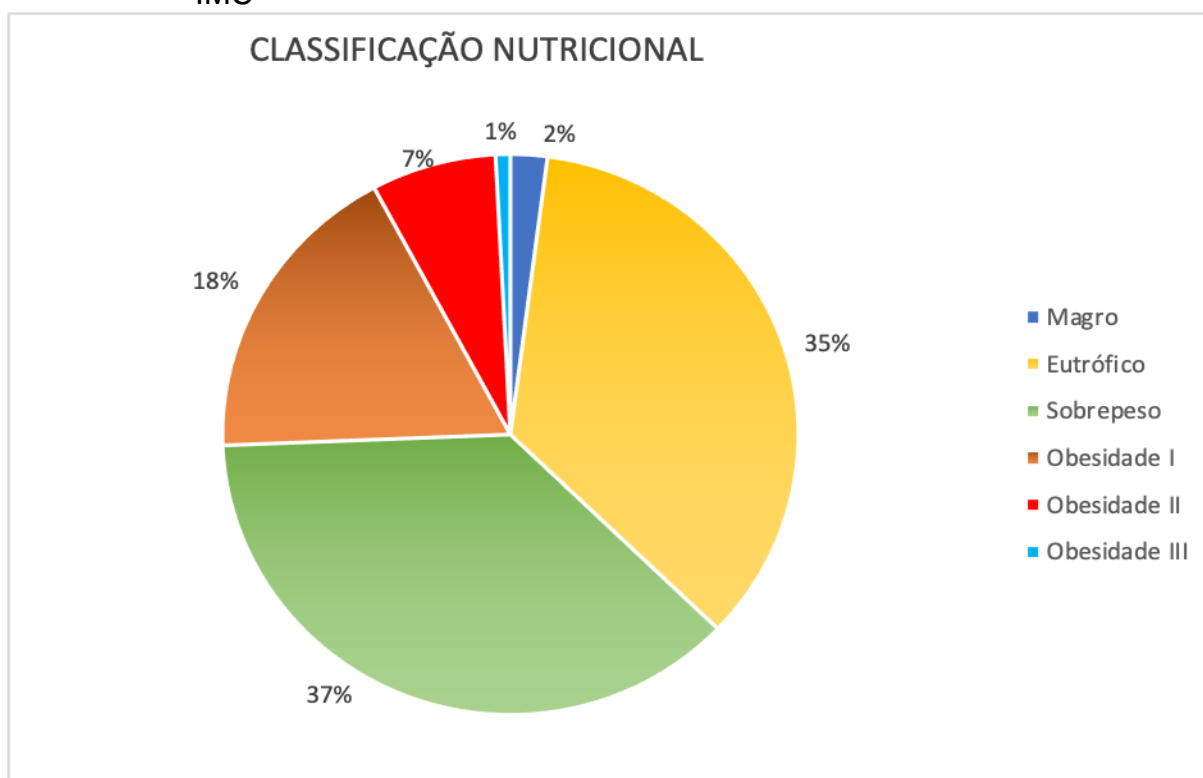


Legenda: DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DSLP: dislipidemia; FA: fibrilação atrial; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RI: resistência a insulina.

Fonte: ARAUJO, 2021.

Tendo em vista a classificação nutricional baseada no IMC, a maioria dos pacientes apresentava-se com sobrepeso (gráfico 4).

Gráfico 4 - Distribuição da população geral por classe nutricional com base no IMC



Fonte: ARAUJO, 2021

Na tabela 1 visualiza-se a distribuição das variáveis demográficas, antropométricas, clínicas e presença de comorbidades de acordo com a classificação nutricional.

Tabela 1 - Variáveis demográficas, antropométricas, clínicas e comorbidades de acordo com a classificação nutricional

	Baixo peso	Eutrófico	Sobrepeso	Obesidade I	Obesidade II	Obesidade III
Número	5(2,1%)	85 (35,1%)	90 (37,2%)	43 (17,8%)	17 (7%)	2 (0,8%)
Variáveis demográficas e antropométricas						
Idade	64,3(57,3-79,6)	66,2(58,7-74)	61,5 (55,9-69,8)	61,4 (53,1-69,9)	61,1 (56,9-66,5)	58,3 (56,5---)
Masculino	4 (80%)	59 (64,9%)	68 (75,6%)	30 (69,8%)	11 (64,7%)	0
CA	79 (73,7 - 79,7)	89 (85 - 93)	100 (94-104,5)	110,2(104,3-116,7)	123,5(120-128)	120 (120-120)
Variáveis Clínicas						
PAS (mmHg)	93 (82 - 90,5)	113 (95 - 132)	124,5 (110-139,25)	123 (112-136)	128(113-147)	112,5 (94---)
PAD (mmHg)	59 (55-70,5)	70 (60-80)	74 (66-85,2)	73 (68-85)	85(70-94,5)	67,5 (65---)
FC (bpm)	76 (62,5- 90,5)	73 (62-88)	74 (64-84,2)	79 (68-88)	82 (67-91)	70 (68---)
TD (meses)	2,8 (1,38- 32,9)	7,6 (2 - 36,5)	12,1(3-36,5)	24,3 (4,1 - 93,4)	16,2 (4,7 - 53,5)	18,25 (12,1 ---)
CF I (NYHA)	0	7 (8,2%)	12 (13,3%)	6 (14%)	1 (5,9%)	0
CF II (NYHA)	4 (80%)	40 (47,1%)	42 (46,7%)	22 (51,2%)	6 (35,3%)	1 (50%)
CF III (NYHA)	1 (20%)	30 (35,3%)	29 (32,2%)	9 (20,9%)	7 (41,2%)	1 (50%)
CF IV (NYHA)	0	8 (9,4%)	7 (7,8%)	6 (14%)	3 (17,6%)	0
Comorbidades						
Hipertensão	5 (100%)	78 (91,8%)	87 (96,7%)	42 (97,7%)	16 (94,4%)	2 (100%)
Dislipidemia	3 (60%)	61 (71,8%)	71 (78,9%)	36 (83,7%)	12 (70,6%)	2 (100%)
RI	1 (20%)	16 (18,8%)	17 (18,9%)	10 (23,3%)	2 (11,8%)	0
DM	1 (20%)	29 (34,1%)	46 (51,1%)	26 (60,5%)	13 (76,5%)	2 (100%)
Tabagismo	0	14 (16,5%)	12 (13,3%)	6 (14%)	1 (5,9%)	0
Ex tabagistas	2 (40%)	39 (45,9%)	40 (44,4%)	15 (34,9%)	10 (58,8%)	1 (50%)
Alcoolismo	0	15 (17,6%)	18 (20%)	6 (14%)	5 (29,4%)	0
DPOC	0	4 (4,7%)	3 (3,3%)	3 (7%)	1 (5,9%)	0
FA	2 (40%)	20 (23,5%)	18 (20%)	7 (16,3%)	6 (35,3%)	1 (50%)

Legenda: bpm: batimentos por minuto; CA: circunferência abdominal; CF: classe funcional; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; mmHg: milímetros de mercúrio; NYHA: *New York Heart Association*; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TD: Tempo de diagnóstico.

Fonte: ARAUJO, 2021

Tendo em vista a amostra reduzida nos grupos baixo peso e obesidade grau III, visualizados no gráfico 4, e também na tabela 1, estes pacientes foram excluídos das principais análises. Dessa forma, observa-se que o grupo obesidade grau II, apresentou proporcionalmente mais pacientes com diabetes, fibrilação atrial, alcoolismo e em classe funcional III. Esta diferença será melhor explorada a seguir.

A tabela 2 evidencia a distribuição/classificação nutricional de acordo com as variáveis ecocardiográficas e laboratoriais separadas, e na tabela 3 de acordo com o tratamento farmacológico.

Tabela 2 - Variáveis ecocardiográficas e laboratoriais de acordo com a classificação nutricional

Variáveis Ecocardiográficas						
	Baixo peso	Eutrófico	Sobrepeso	Obesidade I	Obesidade II	Obesidade III
Número (%)	5(2,1%)	85 (35,1%)	90 (37,2%)	43 (17,8%)	17 (7%)	2 (0,8%)
FE % (mediana)	26 (21,7 - 42,2)	34 (25-41,7)	35 (26-40)	36 (29-42,5)	37,5 (128-44,7)	40 (40-40)
DSVE leve	0	8 (9,4%)	10 (11,1%)	6 (14%)	2 (11,8%)	0
DSVE moderada	1 (20%)	19 (22,4%)	25 (27,8%)	9 (20,9%)	6 (35,3%)	0
DSVE grave	3 (60%)	57 (68,2%)	55 (61,1%)	28 (65,1%)	9 (52,9%)	2 (100%)
Variáveis Laboratoriais						
Sódio (mg/dL)	140 (134-142)	139 (137 -141)	140 (137-142,7)	140 (138-142,7)	139 (138-142)	142 (140---)
Potássio	3,9 (3,7-5,3)	4,4 (4-4,9)	4,6 (4,3-4,9)	4,6(4,1-4,8)	4,4(4,1-4,7)	5(4,6---)
CICr CKD EPI	64 (43 – 84,6)	63,9 (44,7-82,8)	70,4 (50-84)	62,5 (39,4- 75,5)	62,9(11,4-88,9)	39,8 (30 ----)
HB (g/dL)	12,3 (11,1-14)	13,3(11,9-14,5)	13 (11,9-14,1)	13,6 (12,5-14,8)	13,6 (12,5-15,1)	11,8 (11,8-11,8)

Legenda: DSVE: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; CICr: clearance de creatinina; CKD EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology (equação para estimativa de taxa de filtração glomerular); HB: hemoglobina.

Fonte: ARAUJO, 2021.

Tabela 3 - Medicamentos em uso de acordo com a classificação nutricional

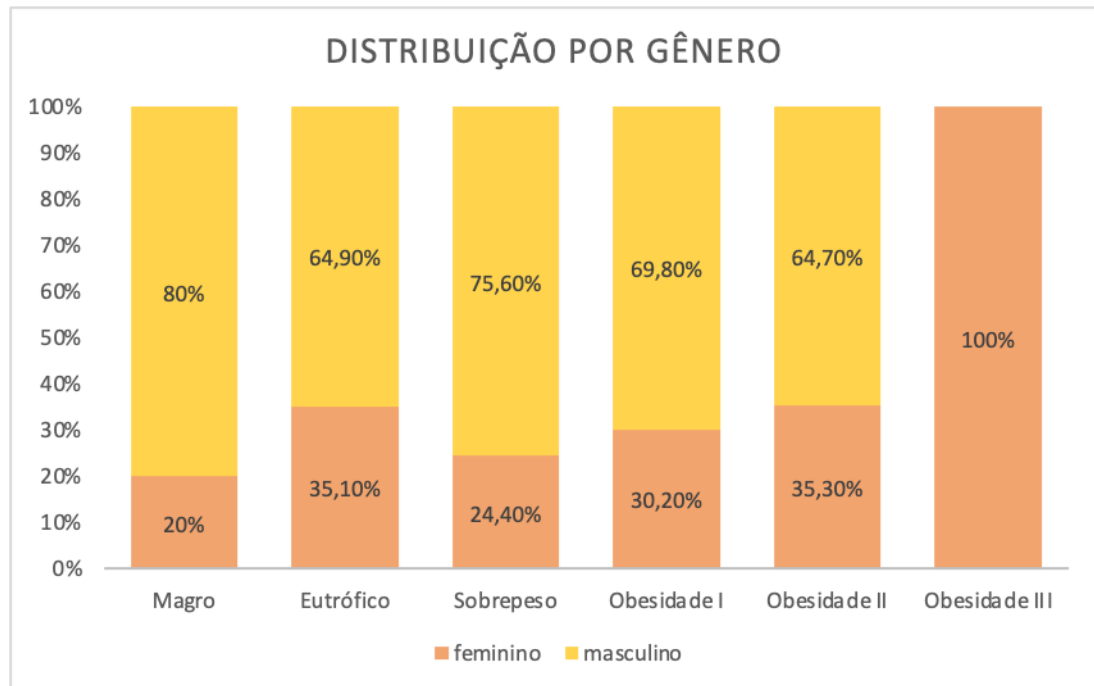
	Baixo peso	Eutrófico	Sobrepeso	Obesidade I	Obesidade II	Obesidade III
Número	5(2,1%)	85 (35,1%)	90 (37,2%)	43 (17,8%)	17 (7%)	2 (0,8%)
Variáveis terapêuticas						
IECA/BRA	4 (80%)	68 (80%)	82 (91,1%)	35 (81,4%)	14 (82,4%)	4 (80%)
IECA/BRA (% de dose plena)	50(31,2-50)	37,5 (35 a 75%)	50 (45,8-100%)	50 (37,5-100%)	100(50-100%)	50 (31,2-50%)
Betabloqueador	5 (100%)	70 (82,4%)	74 (82,2%)	36 (83,7%)	15 (88,2%)	5 (100%)
Betabloqueador (% dose plena)	12,5 (9,3 - 31,25%)	25 (12,5 - 50%)	50(25-50%)	50 (25-50%)	50%(25-100%)	12,5 (9,3 - 31,25%)
INRA	0	2 (2,4%)	0	0	0	0
Espironolactona	2 (40%)	39 (45,9%)	46 (51,1%)	20 (46,5%)	10 (58,8%)	2 (40%)
Hidralazina	1 (20%)	7 (8,2%)	10 (11,1%)	5 (11,6%)	5 (29,4%)	1 (20%)
Mononitrato	2 (40%)	19 (22,4%)	28 (31,1%)	19 (44,2%)	4 (23,5%)	2 (40%)
Digoxina	2 (40%)	21 (24,7%)	18 (20%)	11 (25,6%)	5 (29,4%)	2 (40%)
Ivabradina	1 (20%)	1 (1,2%)	3 (3,3%)	1 (2,3%)	0	1 (20%)
AAS	4 (80%)	64 (75,3%)	72 (80%)	33 (76,7%)	12 (70,6%)	4 (80%)
Estatina	3 (60%)	61 (71,8%)	67 (74,4%)	34 (79,1%)	14 (82,4%)	3 (60%)

Legenda: BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor do receptor da neprilisina.

Fonte: ARAUJO, 2021.

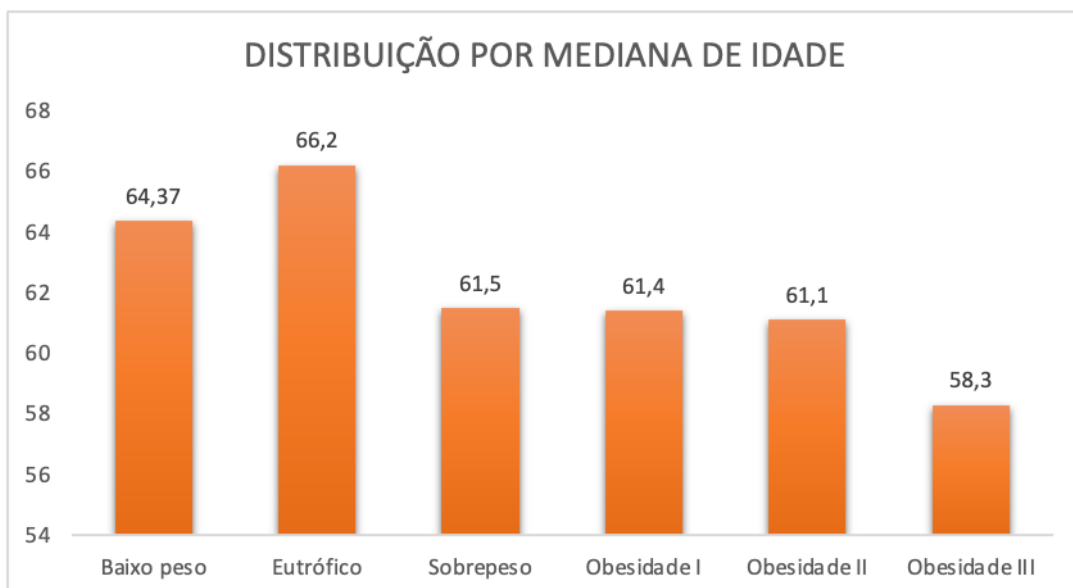
Dos 242 pacientes selecionados, 172 eram do sexo masculino. No gráfico 5 fica evidente a distribuição por gênero de acordo com classificação nutricional. Da mesma forma, o gráfico 6 expõe a mediana de idade de acordo com a classificação nutricional.

Gráfico 5 - Distribuição da população por gênero de acordo com a classificação nutricional



Fonte: ARAUJO, 2021.

Gráfico 6 - Distribuição da população por idade de acordo com a classificação nutricional

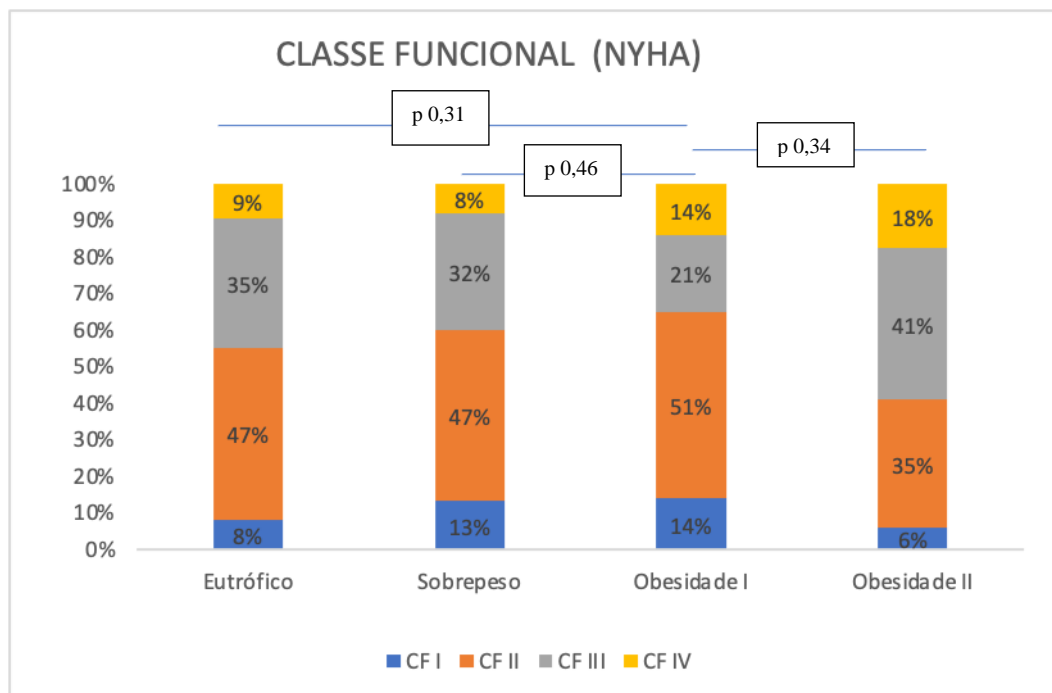


Fonte: ARAUJO, 2021.

Embora a variável circunferência abdominal tenha sido incluída na tabela 1, houve grande perda desta informação durante coleta de dados. Dos 242 pacientes analisados, apenas 192 apresentavam este dado (21% de perda), o que enfraquece sua utilização para fins estatísticos.

A seguir, no gráfico 7, observa-se a distribuição de classe funcional de acordo com a classificação nutricional, bem como a análise por Teste de Fischer, usando o grupo obesidade grau I como referência e este não mostrou diferença estatisticamente significativa.

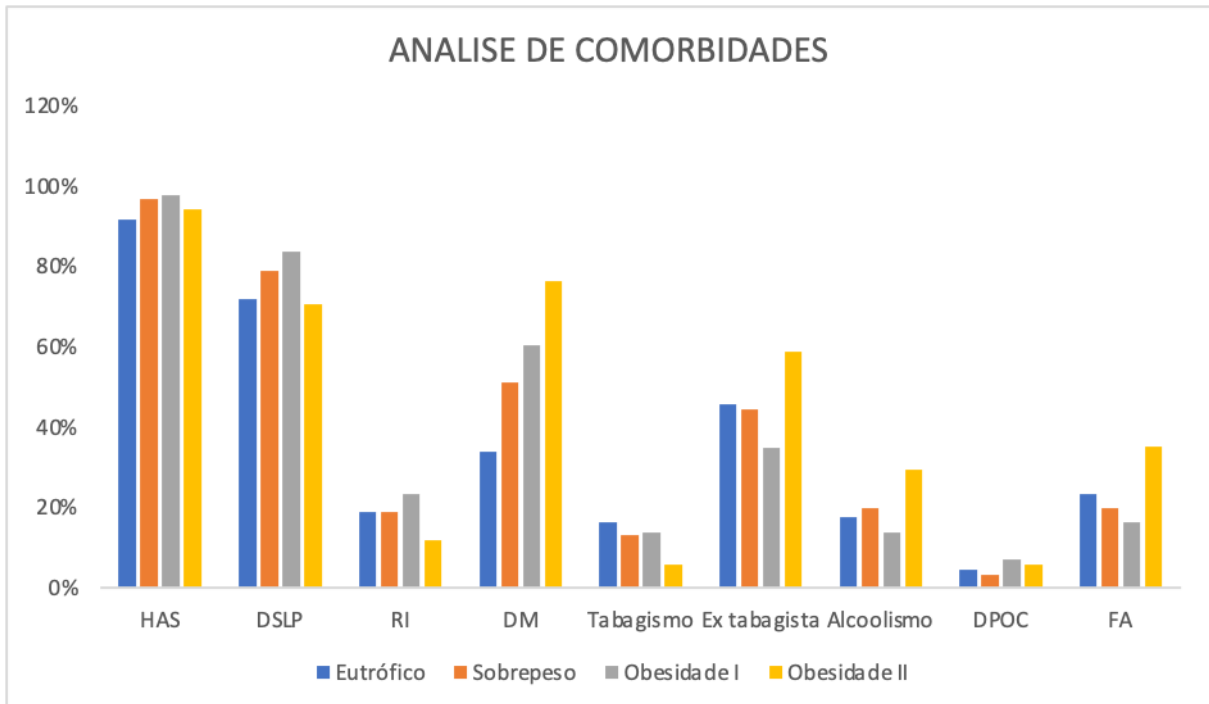
Gráfico 7 - Classe funcional de acordo com classificação nutricional



Legenda: CF: classe funcional.
Fonte: ARAUJO, 2021.

No gráfico 8 observa-se presença de comorbidades distribuída entre os grupos nutricionais. No grupo obesidade grau II observamos maior incidência de alcoolismo, FA e diabetes. Ao realizar comparação pelo teste qui - quadrado, salvo pela diferença do número de diabéticos entre os grupos obesidade grau I e eutrófico, os demais fatores, não foram estatisticamente relevantes, usando o grupo obesidade grau I como referência. Estes dados estão demonstrados nos gráficos 9, 10 e 11 a seguir.

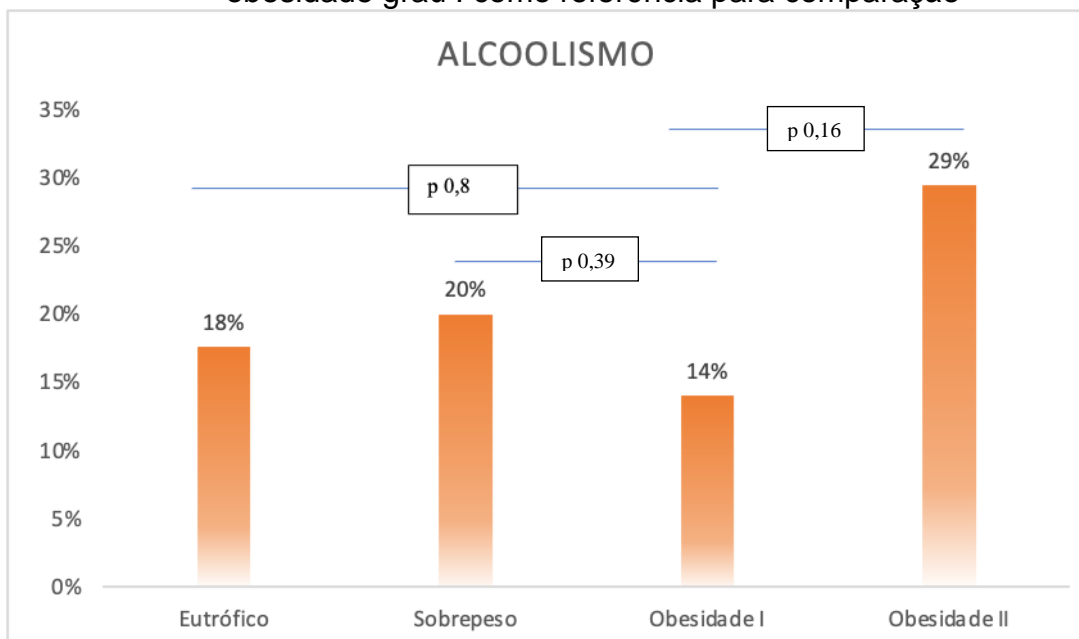
Gráfico 8 - Análise de comorbidades por classificação nutricional



Legenda: DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DSLSP: dislipidemia; FA: fibrilação atrial; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RI: resistência a insulina.

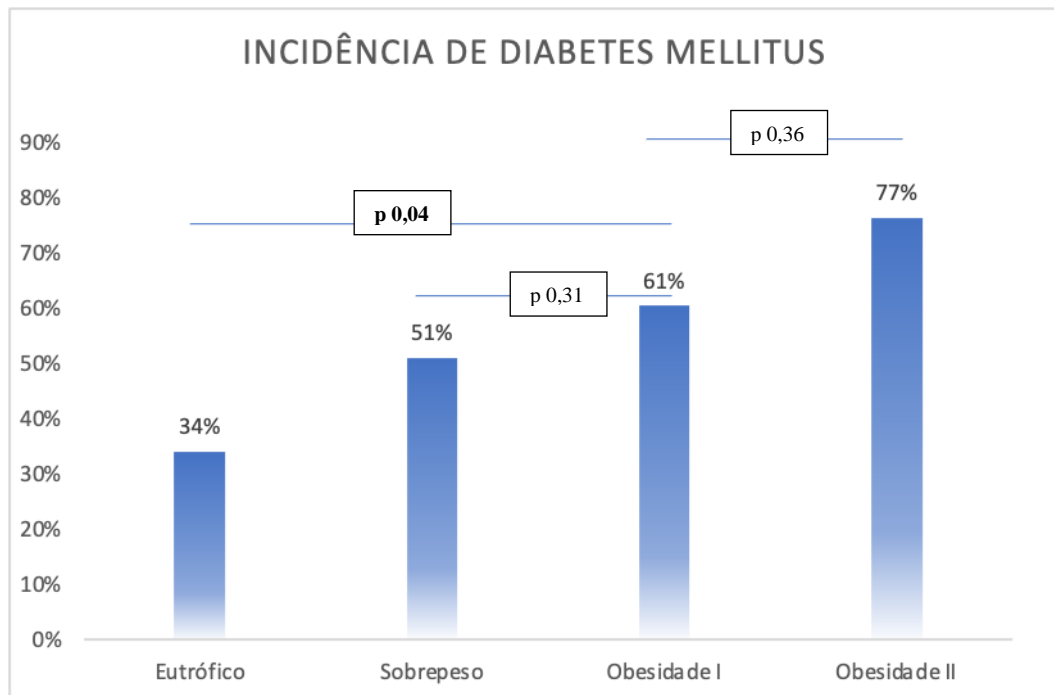
Fonte: ARAUJO, 2021.

Gráfico 9 - Diferença na incidência de alcoolismo tendo o grupo obesidade grau I como referência para comparação



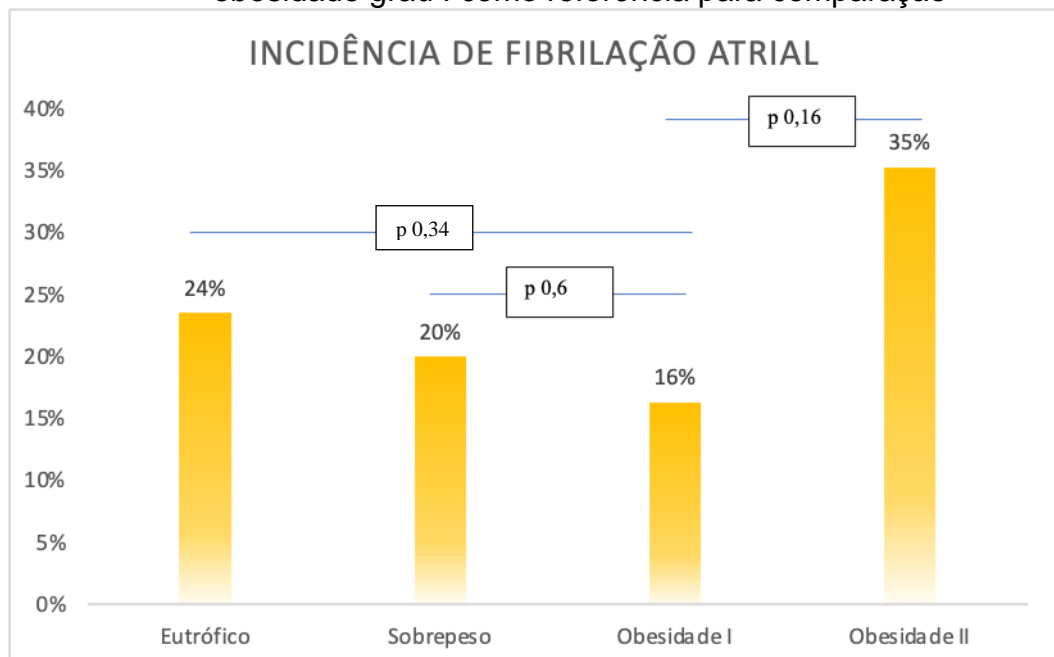
Fonte: ARAUJO, 2021.

Gráfico 10 - Diferença na incidência de diabetes mellitus tendo o grupo obesidade grau I como referência para comparação



Fonte: ARAUJO, 2021.

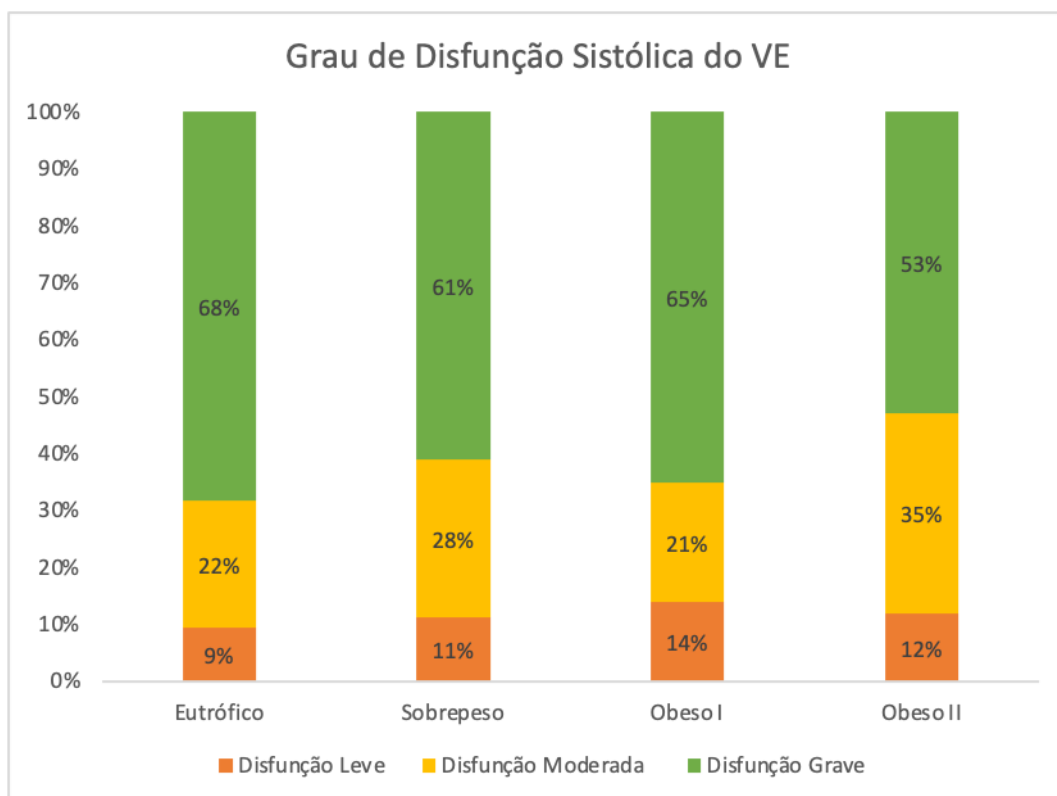
Gráfico 11 – Diferença na incidência de fibrilação atrial tendo o grupo obesidade grau I como referência para comparação



Fonte: ARAUJO, 2021.

Em relação ao grau de disfunção sistólica do VE, os quatro grupos principais em análise apresentaram perfis semelhantes, com predomínio de disfunção sistólica grave, seguida por disfunção sistólica moderada e por último disfunção sistólica leve do VE (gráfico 12).

Gráfico 12 - Grau de disfunção sistólica do VE por classificação nutricional

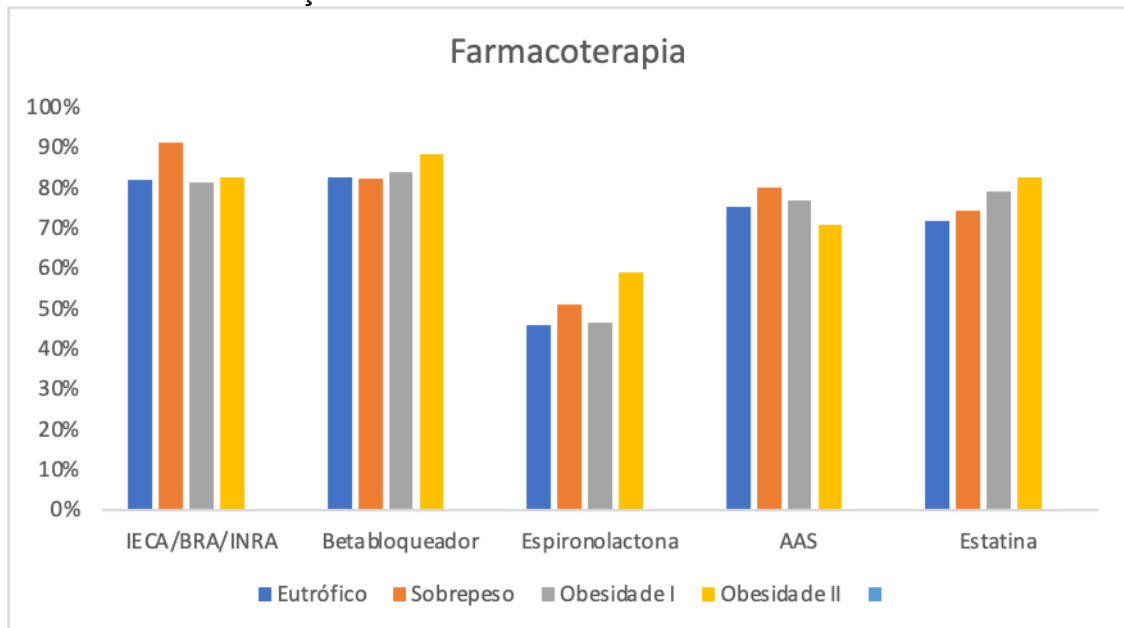


Em relação as variáveis laboratoriais: sódio, potássio, hemoglobina e clearance de creatinina, não houve diferença significativa entre os grupos analisados.

Sobre a terapêutica instituída, os 4 grupos principais de análise utilizaram de forma proporcional os principais fármacos modificadores de prognóstico (gráfico 13).

Alguns pacientes estavam em uso de betabloqueadores não indicados para IC na consulta índice, 11 em uso de atenolol e 5 em uso de propranolol, estes não foram incluídos como em uso de betabloqueadores, tendo em vista, não serem drogas preconizadas para IC. A maioria dos pacientes que estavam em uso destes fármacos tiveram sua consulta índice anterior a 2010 (11 pacientes), sendo provável razão socioeconômica para a escolha.

Gráfico 13 - Fármacos modificadores de prognóstico de acordo com a classificação nutricional



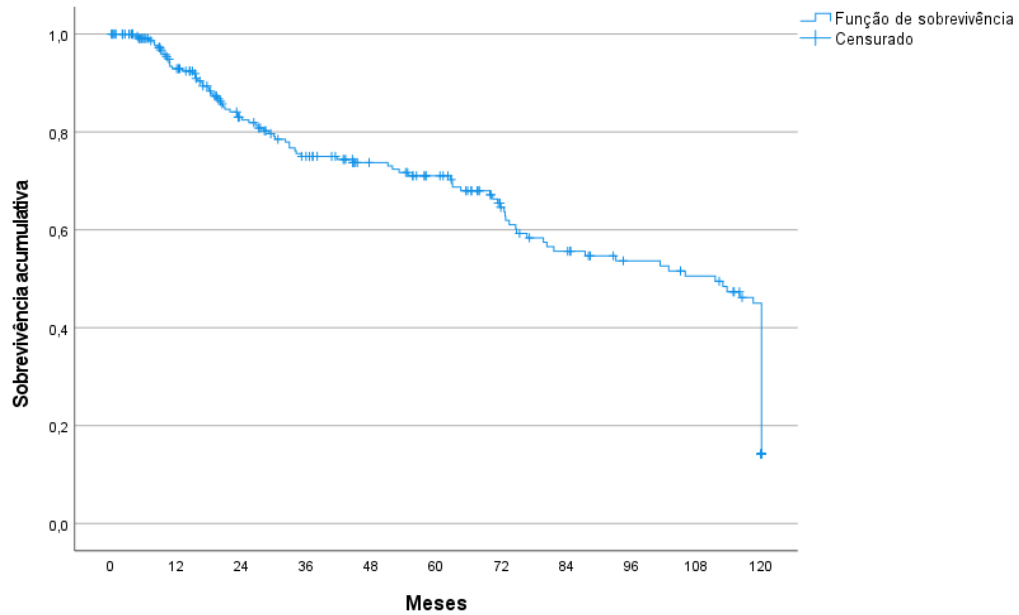
Legenda: AAS: ácido acetilsalicílico; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; INRA: inibidor do receptor da neprilisina.

Fonte: ARAUJO, 2021.

Ainda em relação a terapêutica, apesar da provável indicação em alguns casos, não havia pacientes em TRC entre os pacientes incluídos, possivelmente por uma questão socioeconômica.

Com relação ao desfecho, dos 242 pacientes analisados 121 evoluíram com óbito dentro do período de análise. O gráfico 14 mostra a curva de sobrevivência geral da população.

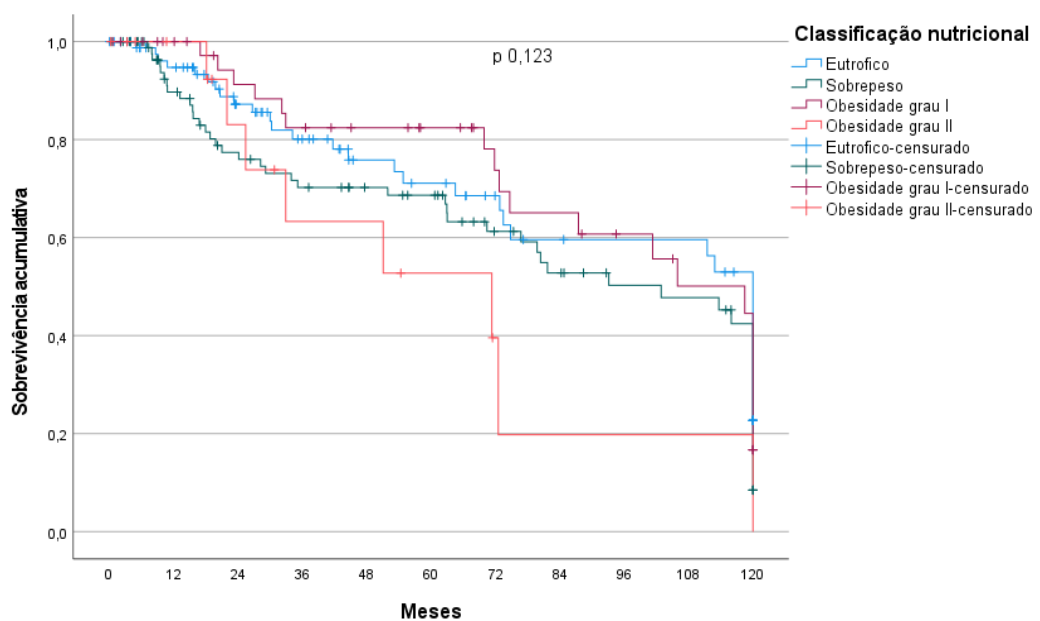
Gráfico 14 - Curva de sobrevida geral da população



Fonte: ARAUJO, 2021.

O gráfico seguinte mostra a sobrevida de acordo com a classificação nutricional (gráfico 15).

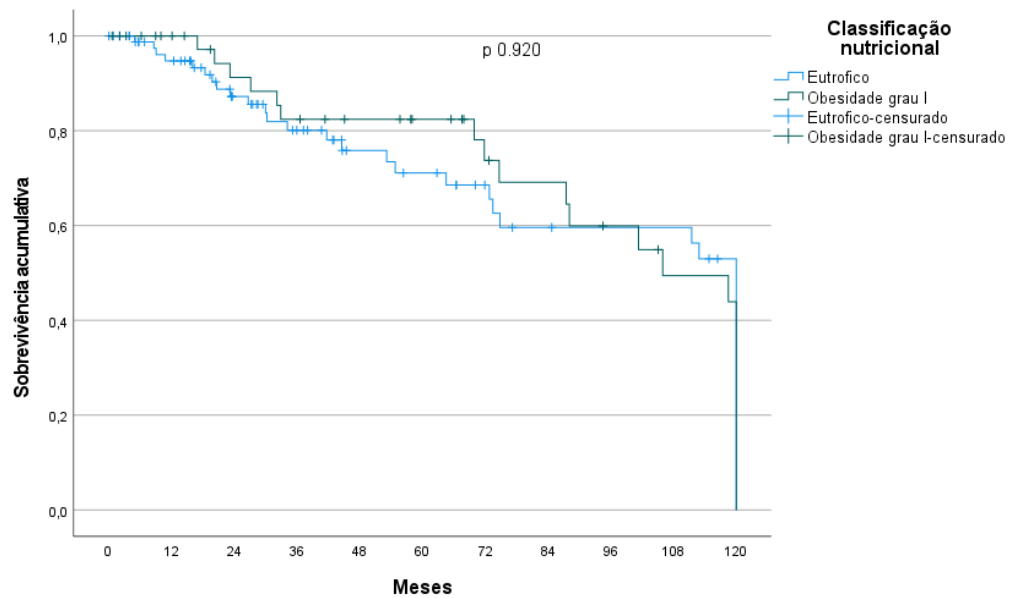
Gráfico 15 – Curva de sobrevida de acordo com a classificação nutricional



Fonte: ARAUJO, 2021.

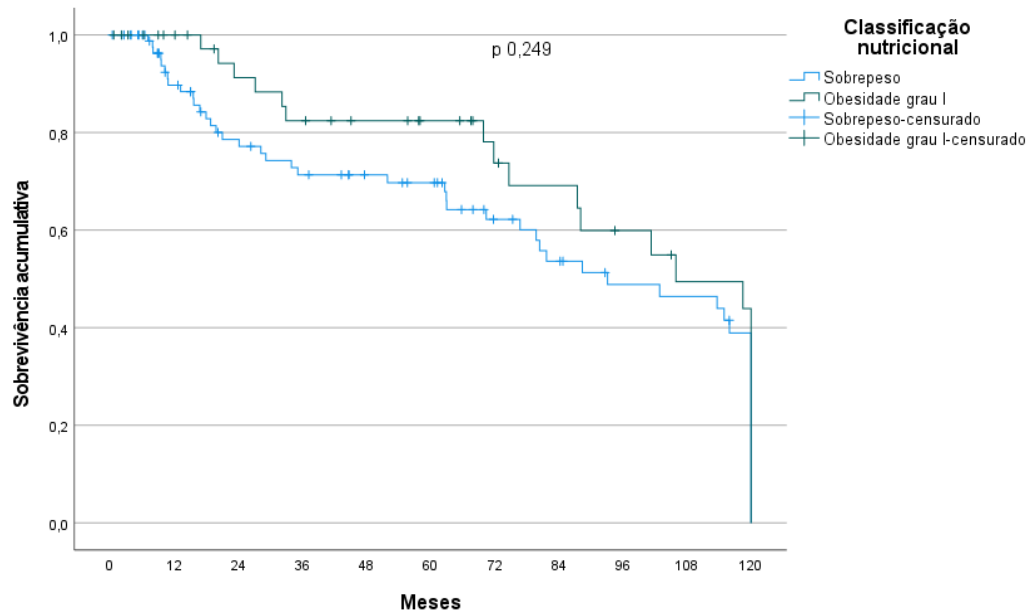
Uma vez que o grupo obesidade grau I foi eleito como referência para comparação entre os demais grupos, as curvas seguintes mostram a sobrevida entre este grupo e os demais. Dessa forma, os gráficos 16, 17 e 18, correlacionam o grupo obesidade grau I aos grupos, eutrófico, sobrepeso e obesidade grau II, respectivamente.

Gráfico 16 – Curva de sobrevida eutrófico x obesidade grau I



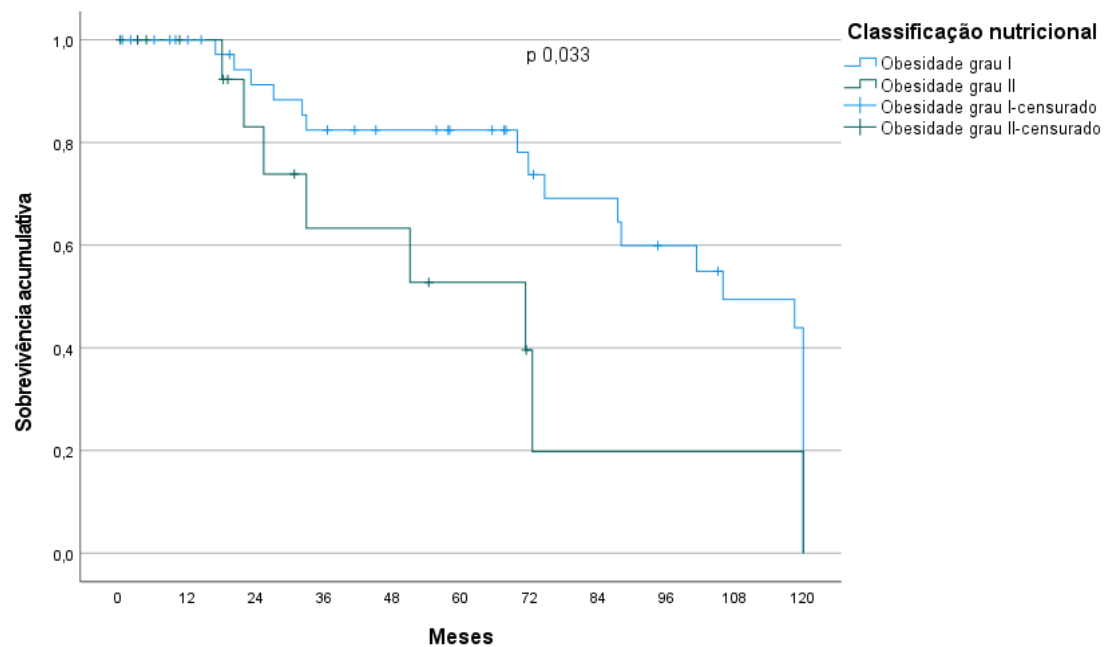
Fonte: ARAUJO, 2021.

Gráfico 17 – Curva de sobrevida sobrepeso x obesidade grau I



Fonte: ARAUJO, 2021.

Gráfico 18 – Curva de sobrevida obesidade grau I x obesidade grau II



Fonte: ARAUJO, 2021.

Através da análise dos gráficos 16 e 17 percebemos que não houve diferença de sobrevida estatisticamente significativa entre ter obesidade grau I ou ser eutrófico e entre ter obesidade grau I ou ter sobrepeso.

Por outro lado, o gráfico 18 demonstra que os pacientes que apresentavam obesidade grau II tiveram pior prognóstico em relação aos que apresentavam obesidade grau I.

Na tabela 4 é apresentada análise de sobrevida através da regressão de COX comparando os grupos selecionados com o grupo obesidade grau I com base na classificação nutricional.

Tabela 4 - Impacto da classificação nutricional na sobrevida de acordo com análise de COX

	Odds ratio	Intervalo de confiança	p
Eutrófico	0,12	0,02 - 0,88	0,037
Sobrepeso	0,15	0,02 - 1,09	0,06
Obesidade grau II	0,22	0,03 - 1,76	0,15

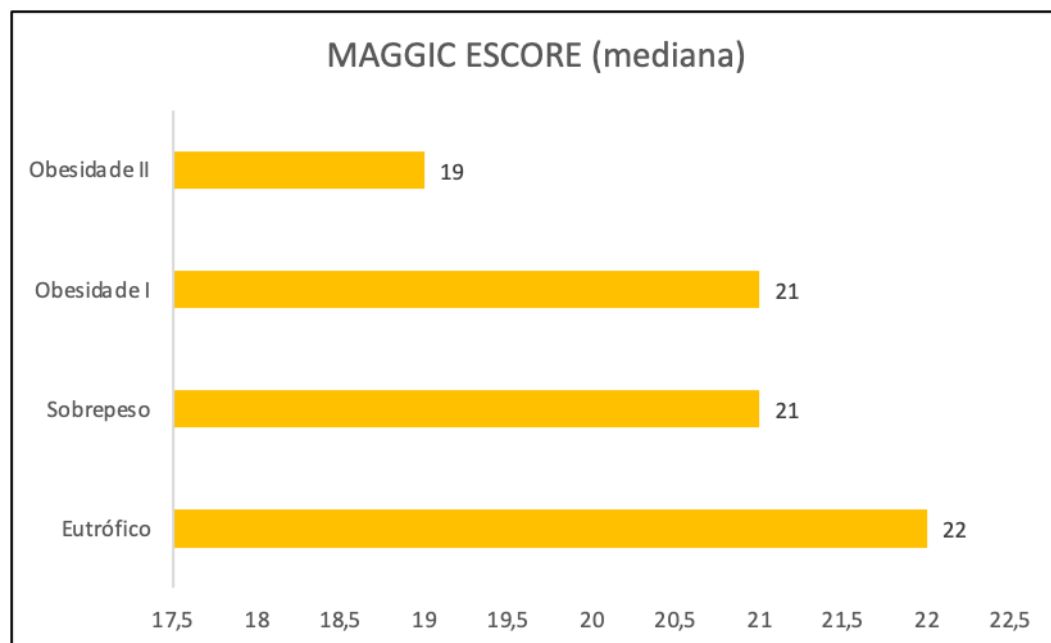
Fonte: ARAUJO, 2021.

Assim, podemos observar que os grupo eutrófico apresentou a melhor sobrevida com significância estatística. O grupo sobrepeso apresentou desempenho intermediário, porém sem significância estatística. Assim, ser obeso não constitui fator protetor para pacientes com ICFER de etiologia isquêmica ambulatoriais. E ainda, embora pacientes eutróficos tenham melhor sobrevida ($p=0,037$), a composição corporal não conferiu proteção (tabela 4).

Na análise multivariada o MAGGIC score não foi capaz de prever mortalidade nos diferentes grupos de estado nutricional, possivelmente devido ao longo tempo de seguimento e/ou devido ao N pequeno.

O gráfico 19 ilustra a média de MAGGIC score de acordo com a classificação nutricional.

Gráfico 19 – MAGGIC ESCORE de acordo com a classificação nutricional



Fonte: ARAUJO, 2021

6 DISCUSSÃO

O resultado deste estudo é contrário a teoria do paradoxo da obesidade em portadores de ICFER de etiologia isquêmica, uma vez que os pacientes obesos não apresentaram desfecho melhor que os eutróficos. Além disso, na análise de subgrupo não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos obesidade grau I e sobrepeso, e obesidade grau I e eutrófico. Por outro lado, ter obesidade grau II foi pior do que ter obesidade grau I, reforçando a ausência de benefício, em termos de sobrevida, relacionado a um maior IMC.

Um estudo que buscou determinar se o IMC tem um impacto diferencial na sobrevida de mulheres versus homens com IC sistólica avançada revisou 3.811 pacientes com FEVE menor ou igual a 40% submetidos a teste de esforço cardiopulmonar entre 1995 e 2011. O desfecho foi mortalidade por todas as causas. Os dados não ajustados demonstraram paradoxo da obesidade através da sobrevida geral na IC, no entanto, este fenômeno desapareceu após o ajuste para fatores confundidores (idade, raça, etiologia isquêmica, NYHA, farmacoterapia, diabetes, tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia, FA, PAS em repouso, pico de VO₂, transplante subsequente ou dispositivo de assistência ventricular esquerda e outros). Dessa forma, homens com sobrepeso e obesos tiveram mortalidade ajustada mais alta do que homens com peso normal, enquanto um IMC na faixa de sobrepeso foi associado a um benefício de sobrevida significativo em mulheres, também enfraquecendo a teoria do paradoxo, da mesma forma que o nosso estudo.³²

De modo semelhante, outro estudo que avaliou o paradoxo da obesidade em portadores de IC crônica estáveis em uma coorte de 1790 pacientes, relata que este fenômeno parece não existir após ajustados fatores confundidores que apresentem influência sobre o prognóstico como: idade, sexo, classe funcional (NYHA). Além disso, o mesmo estudo enfatiza que o marcador laboratorial NT pro BNP permanece um marcador prognóstico independente da presença de obesidade.³³ Em nossa amostra, em que 71% dos pacientes eram do sexo masculino, e que não havia significância estatística entre os possíveis fatores confundidores, o resultado também foi desfavorável ao paradoxo da obesidade. Isto reforça a possibilidade de que esta teoria seja fruto de um viés estatístico.

Por outro lado, diversos estudos favoráveis ao paradoxo da obesidade na IC foram realizados em pacientes internados.^{34,35} Uma análise conjunta de dois estudos observacionais de IC multicêntricos investigou o valor prognóstico da obesidade em pacientes hospitalizados por IC sistólica. Os pacientes selecionados, 3145 (sendo 1824 homens), foram divididos em dois grupos, um grupo de IMC normal e um grupo de IMC alto. No grupo de IMC elevado a taxa de mortalidade em 1 ano foi significativamente menor entre os homens, porém, nas mulheres não foi relacionado a melhor prognóstico.³⁶ Contudo, vale lembrar, que a maioria dos pacientes que internam por IC apresentam congestão, o que pode levar a uma superestimação do peso corporal por sobrecarga hídrica. No nosso estudo, que foi realizado apenas em pacientes ambulatoriais, e portanto mais compensados, isto não se confirmou. Além disso, artigo de revisão recente sobre este assunto, que incluiu 79 publicações, sugere que a falta de dados referente a composição corporal, gordura visceral, obesidade sarcopênica, aptidão muscular e cardiorrespiratória pode influenciar de forma significativa os resultados, levando a conclusões incorretas.³⁷

Várias ressalvas na interpretação do paradoxo da obesidade devem ser analisadas. Em inúmeros estudos indivíduos obesos foram caracterizados por idade mais jovem, pressão arterial mais elevada, menos arritmias, menos anemia, menos regurgitação valvar, melhor função sistólica do ventrículo esquerdo e melhor função respiratória e renal.¹¹ Na nossa população as idades foram equiparáveis, bem como presença de hipertensão arterial, fibrilação atrial e função renal, e embora existisse maior incidência de pacientes em CF III no grupo obesidade grau II, comparado aos demais grupos, em que a maioria estava em CF II, este dado não foi estatisticamente relevante.

Em contrapartida, vários estudos têm proposto que a presença do paradoxo da obesidade é influenciada pela etiologia da insuficiência cardíaca. Em análise recente, um estudo retrospectivo multicêntrico comparou a presença deste fenômeno em pacientes com IC aguda com e sem história prévia de coronariopatia. E este fenômeno não se confirmou na presença de coronariopatia associada a IC,³⁸ resultado semelhante a esta coorte, que é composta também de portadores de IC de etiologia isquêmica, porém, ambulatoriais.

Outro estudo, da mesma forma, avaliou se existe influência da etiologia da IC (isquêmica versus não isquêmica) em relação ao impacto do IMC no prognóstico de pacientes ambulatoriais. Entre 504 pacientes, 59% apresentavam IC de etiologia

isquêmica. A mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi de 30% (23–39,7%). A maioria dos pacientes estava em classe funcional II (51%) ou III (42%) da NYHA. Os pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com o IMC: baixo peso (IMC < 20,5kg/m²), peso normal (IMC 20,5 a < 25,5kg/m²), sobrepeso (IMC 25,5 a < 30 kg/m²) e obeso (IMC ≥ 30 kg/m²). Nesse estudo a mortalidade diferiu significativamente entre os estratos de IMC em pacientes não isquêmicos, mas não em pacientes isquêmicos e no seguimento de longo prazo, o paradoxo da obesidade não foi observado em pacientes com IC de etiologia isquêmica, de forma semelhante a esta amostra.³⁹

Sob outra perspectiva, devido às suas ligações estreitas com a obesidade e IC, o DM é altamente prevalente entre pacientes obesos com IC e está associado a maus resultados. A obesidade aumenta o risco de complicações cardiovasculares e mortalidade no DM e a perda de peso é fortemente recomendada para todos os obesos pois melhora o controle glicêmico e outros fatores de risco cardiovasculares. Assim, estudo que analisou pacientes com IC crônica leve a moderada evidenciou que na presença de DM, a obesidade não confere nenhum benefício paradoxal na sobrevida. No entanto, se a perda de peso intencional pode melhorar os resultados nesses pacientes precisa ser investigado em estudos prospectivos futuros.⁴⁰ Em nossa amostra, composta por 48% de pacientes com diabetes, também não foi evidenciado benefício em relação ao IMC elevado.

Na análise multivariada utilizando o MAGGIC score não houve diferença da mediana de MAGGIC entre os diferentes grupos de estado nutricional. O score MAGGIC não foi preditor de óbito nesta população. Além disso, ao adicionarmos estado nutricional ao MAGGIC na análise multivariada, nenhum dos dois foi preditor de mortalidade, o que talvez seja um efeito do tempo maior de seguimento ou do N pequeno. Sob outra perspectiva, uma subanálise do estudo MAGGIC publicada em 2014 avaliou o paradoxo da obesidade ao separar os pacientes portadores de IC em ICFEP e ICFER, analisando o IMC de 23.967 pacientes e, em ambos os grupos, a mortalidade foi menor entre pacientes com IMC entre 30 e 34,9 Kg/m².⁴¹ No entanto, esta análise não subdividiu o grupo ICFER em portadores de cardiopatia isquêmica versus não isquêmica, o que favoreceria uma melhor compreensão do impacto da etiologia neste contexto.

Dessa forma, embora paradoxo da obesidade nas cardiopatias seja um conceito extensamente estudado, ainda é passível de questionamento. Nesta análise composta por pacientes ambulatoriais e, portanto, mais compensados, esta teoria não se confirmou. Assim, esta análise contribui para desmistificar esta teoria, que biologicamente não faz sentido em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida de etiologia isquêmica.

7 LIMITAÇÕES

O projeto em questão trata-se de um estudo unicêntrico, realizado em um hospital público do estado do Rio de Janeiro, referência em doença cardiovascular. Assim, as características e dados avaliados podem não refletir o perfil da doença em nosso país, tendo em vista as divergências socioeconômicas.

Por outro lado, embora o serviço de IC do HUPE tenha iniciado em 2008 a migração para o prontuário eletrônico, boa parte dos prontuários examinados encontrava-se na forma tradicional de papel, com limitações como, por exemplo, a falta de dados antropométricos, o que reduziu o número de prontuários elegíveis a inclusão. Assim, o reduzido tamanho da amostra, constituiu uma significativa limitação deste estudo, principalmente, nos grupos obesidade grau III e baixo peso, que tiveram análise prejudicada, não sendo possível comentar sobre esses grupos.

Além disso, o não conhecimento do status volêmico na aferição do peso foi um fator limitante, uma vez que é frequente a presença de edema neste perfil de paciente, fator de grande influência sobre o peso, e assim com impacto sobre o IMC.

Com relação ao critério para classificar os pacientes em com hipertensão, foi utilizado o registro de uso de pelo menos um fármaco anti-hipertensivo ou relato deste diagnóstico em prontuário na primeira consulta. Tal critério apresenta importante limitação e, possivelmente, superestimou o número de indivíduos com esta doença, tendo em vista o tratamento padrão para insuficiência cardíaca contemplar fármacos com propriedades anti-hipertensivas.

Com relação ao critério utilizado para classificar os pacientes conforme o grau de disfunção ventricular esquerda através do ecocardiograma, utilizamos o método Simpson, preferencialmente, seguido pelo método Teicholz e a classificação subjetiva na ausência dos dois anteriores. Tendo em vista este estudo se tratar de análise retrospectiva, não foi possível padronizar uma única metodologia.

CONCLUSÃO

Em pacientes com ICFER de etiologia isquêmica ambulatoriais não houve associação entre classificação nutricional e mortalidade. Portanto, conclui-se que IMC não representa um bom marcador prognóstico nesta população.

Na análise multivariada o MAGGIC score não foi capaz de prever mortalidade nos diferentes grupos de estado nutricional, possivelmente devido ao longo tempo de seguimento e/ou devido ao N pequeno.

Tendo em vista a variação do status volêmico deste perfil de paciente, pesquisas futuras devem incluir medidas de composição corporal, como a circunferência da cintura e análise por DEXA ou bioimpedância, para uma melhor análise.

REFERÊNCIAS

1. Persson CE, Björck L, Lagergren J, Lappas G, Giang KW, Rosengren A. Risk of heart failure in obese patients with and without bariatric surgery in SwedRefeen-A Registry-Based Study. *J Card Fail.* 2017;23(7):530-7.
2. Shimada YJ, Tsugawa Y, Brown DF, Hasegawa K. Bariatric surgery and emergency department visits and hospitalizations for heart failure exacerbation: population-based, self-controlled series. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):895-903.
3. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(2):140-9.
4. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(9):480-90.
5. Reigle J. Heart failure, obesity and bariatric surgery. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2009;24(1):36-8.
6. Zhai AB, Haddad H. The impact of obesity on heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(2):196-202.
7. Rayner JJ, Neubauer S, Rider OJ. The paradox of obesity cardiomyopathy and the potential for weight loss as a therapy. *Obes Rev.* 2015;16(8):679-90.
8. Alpert MA, Pritchett AM. Bariatric surgery in patients with left ventricular systolic dysfunction: effective, but is it safe? *Circ Heart Fail.* 2016;9(3):e002960.
9. Vest AR, Young JB. Should we target obesity in advanced heart failure? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16(2):284.
10. Grapsa J, Tan TC, Paschou SA, Kalogeropoulos AS, Shimony A, Kaier T, et al. The effect of bariatric surgery on echocardiographic indices: a review of the literature. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(11):1224-30.
11. Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, et al. Position paper of the European Society of Cardiology - working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1951-8.
12. Ramani GV, McCloskey C, Ramanathan RC, Mathier MA. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin Cardiol.* 2008;31(11):516-20.
13. Vest AR, Patel P, Schauer PR, Satava ME, Cavalcante JL, Brethauer S, et al. Clinical and echocardiographic outcomes after bariatric surgery in obese patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(3):e002260.

14. Poirier P, Martin J, Marceau P, Biron S, Marceau S. Impact of bariatric surgery on cardiac structure, function and clinical manifestations in morbid obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;2(2):193-201
15. Timoh T, Bloom ME, Siegel RR, Wagman G, Lanier GM, Vittorio TJ. A perspective on obesity cardiomyopathy. *Obes Res Clin Pract.* 2012;6(3):e175-262.
16. Anker SD, von Haehling S. The obesity paradox in heart failure: accepting reality and making rational decisions. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(1):188-90.
17. Kunju SU, Badarudeen S, Schwarz ER. Impact of obesity in patients with congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2009;10(3):142-51.
18. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep.* 2016;5(4):424-34.
19. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of heart failure - clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):208.
20. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020 Aug 4;192(31):E875-E891. doi: 10.1503/cmaj.191707. PMID: 32753461; PMCID: PMC7828878.
21. Mourilhe-Rocha R, Salvino N. Impact of Obesity and Bariatric Surgery in the Outcome of Patients with Heart Failure. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2019; 32(5):527-535. DOI10.5935/2359-4802.20190001.
22. Packer M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity *Circulation.* 2018 Apr 10;137(15):1614-1631.
23. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):352-380. doi: 10.1002/ejhf.2115. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33605000.
24. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(6):1174-212.
25. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24

26. Bozkurt B, Hershberger RE, Butler J, Grady KL, Heidenreich PA, Isler ML, et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 27;77(16):2053-2150. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.012. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33250265.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
28. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
29. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.
30. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70. Portuguese. PMID: 20963312.
31. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23095984.
32. Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho L. The Heart Failure Overweight/Obesity Survival Paradox: The Missing Sex Link. *JACC Heart Fail*. 2015 Nov;3(11):917-26. doi: 10.1016/j.jchf.2015.06.009. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26454846.
33. Frankenstein L, Zugck C, Nelles M, Schellberg D, Katus HA, Remppis BA. The obesity paradox in stable chronic heart failure does not persist after matching for indicators of disease severity and confounders. *Eur J Heart Fail*. 2009 Dec;11(12):1189-94. doi: 10.1093/eurjhf/hfp150. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19887494
34. Schwartzberg S, Benderly M, Malnick S, George J, Golland S. The "obesity paradox": does it persist among Israeli patients with decompensated heart failure? A subanalysis of the Heart Failure Survey in Israel (HFSIS). *J Card Fail*. 2012

- Jan;18(1):62-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.09.013. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22196843.
35. Gajulapalli RD, Kadri A, Gad M, Chahine J, Nusairat L, Rader F. Impact of Obesity in Hospitalized Patients with Heart Failure: A Nationwide Cohort Study. *South Med J*. 2020 Nov;113(11):568-577. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001174. PMID: 33140111
 36. Hong S, Lee JH, Kim KM, Lee JW, Youn YJ, Ahn MS, et al. Is There a Sex-Related Difference in the Obesity Paradox in Systolic Heart Failure? Sex-Related Difference in the Obesity Paradox. *Yonsei Med J*. 2018 Jan;59(1):57-62. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.57. PMID: 29214777; PMCID: PMC5725365
 37. Donataccio MP, Vanzo A, Bosello O. Obesity paradox and heart failure. *Eat Weight Disord*. 2021 Aug;26(6):1697-1707. doi: 10.1007/s40519-020-00982-9. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32851592.
 38. Matsushita K, Harada K, Miyazaki T, Miyamoto T, Kohsaka S, Iida K, et al. Effect of Heart Failure Secondary to Ischemic Cardiomyopathy on Body Weight and Blood Pressure. *Am J Cardiol*. 2017 Nov 1;120(9):1589-1594. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.054. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28843394.
 39. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, Urrutia A, Coll R, Díez C, et al. The obesity paradox in heart failure: is etiology a key factor? *Int J Cardiol*. 2013 Jul 1;166(3):601-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.022. Epub 2011 Dec 26. PMID: 22204855.
 40. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, et al. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail*. 2011 Feb;13(2):200-6. doi: 10.1093/eurjhf/hfq159. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20930001; PMCID: PMC3025667
 41. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, Cowie MR, Rich M, Pocock S, et al; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Aug;38(8):1110-4. doi: 10.1038/ijo.2013.203. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24173404.