

ARTIGO ORIGINAL

Pré-eclâmpsia prediz o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada



Dominique Williams, MD,^a Molly J. Stout, MD, MSCI,^b Joshua I. Rosenbloom, MD, MPH,^c Margaret A. Olsen, PHD, MPH,^d Karen E. Joynt Maddox, MD, MPH,^a Elena Deych, MS,^a Victor G. Davila-Roman, MD,^a Kathryn J. Lindley, MD^{a,c}

RESUMO

CONTEXTO A pré-eclâmpsia está associada ao aumento do risco futuro de insuficiência cardíaca (IC), mas a relação entre pré-eclâmpsia e os subtipos de IC não está bem estabelecida.

OBJETIVOS O objetivo desta análise foi identificar o risco de IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) após parto complicado por pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

MÉTODOS Um estudo de coorte retrospectivo utilizando as *State Inpatient Databases* do *Healthcare Cost and Utilization Project* referentes aos estados de Nova Iorque e Flórida identificou as hospitalizações por parto entre 2006 e 2014 de mulheres com e sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Os autores identificaram as mulheres internadas por IC após a alta da hospitalização índice por parto até 30 de setembro de 2015, utilizando os códigos diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças - 9ª Revisão - Modificação Clínica. O seguimento das pacientes foi feito desde a alta até o primeiro caso de desfecho primário (hospitalização por ICFEp), óbito ou fim do período de estudo. Os desfechos primários incluíram hospitalização por qualquer IC e IC com fração de ejeção reduzida, separadamente. A associação entre pré-eclâmpsia/eclâmpsia e ICFEp foi analisada utilizando modelos de risco proporcional de Cox.

RESULTADOS Foram incluídas no estudo 2.532.515 mulheres: 2.404.486 sem e 128.029 com pré-eclâmpsia/eclâmpsia. A probabilidade de hospitalização por ICFEp foi significativamente maior em mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia, após ajuste para hipertensão basal e outras covariáveis (razão de risco ajustada [aHR, de *adjusted hazard ratio*]: 2,09; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,80-2,44). A mediana do tempo até o início da ICFEp foi de 32,2 meses (intervalo interquartil: 0,3-65,0 meses), e a idade mediana no início da ICFEp foi de 34,0 anos (intervalo interquartil: 29,0-39,0 anos). Tanto os fatores de risco tradicionais (hipertensão, diabetes melito) quanto os sociodemográficos (raça negra, ruralidade, baixa renda) estiveram associados a ICFEp e aos desfechos secundários.

CONCLUSÕES Pré-eclâmpsia/eclâmpsia é um fator de risco independente para futuras hospitalizações por ICFEp. (J Am Coll Cardiol 2021;78:2281-2290) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

Os distúrbios hipertensivos da gravidez afetam de 5 a 10% das gestações e são a principal causa de morbimortalidade materna (1). A pré-eclâmpsia, definida como hipertensão recente

associada a danos em órgãos-alvo após a 20ª semana de gestação, é um fator de risco para futura doença cardiovascular e está associada a um risco três a quatro vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca (IC) (2-5).



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aCardiovascular Imaging and Clinical Research Core Laboratory, Cardiovascular Division, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri, EUA; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri, EUA; e ^dDivision of Infectious Diseases, Department of Medicine, Division of Public Health Sciences, Department of Surgery, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 14 de junho de 2021; manuscrito revisado em 7 de setembro de 2021, aceito em 13 de setembro de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

IC = insuficiência cardíaca
ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
SID = *Statewide Inpatient Databases*

Entretanto, não se sabe o motivo para o aumento do risco de IC entre as mulheres com histórico de pré-eclâmpsia, e estudos anteriores que examinaram o risco de IC a longo prazo em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia não fazem distinção entre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) (2,3,5). A ICFEp, caracterizada por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo >50%, é uma doença que afeta predominantemente mulheres na meia-idade e idosas e está associada a inflamação crônica; fatores de risco tradicionais como hipertensão, diabetes melito e obesidade; e fatores de risco não tradicionais como doença autoimune (6,7). A prevalência de ICFEp está aumentando, representando atualmente metade das hospitalizações por IC, e causa elevada mortalidade em 5 anos (8). Há um aumento da disfunção diastólica e da remodelagem concêntrica assintomática do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia anos após a gestação (9). Pacientes com remodelagem cardíaca anormal, particularmente hipertrofia concêntrica com disfunção diastólica, apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, incluindo o desenvolvimento de IC clínica (10,11); isso aumenta a possibilidade de que a pré-eclâmpsia possa estar associada com ICFEp por meio dessas vias.

O objetivo deste estudo de coorte retrospectivo dos bancos de dados estaduais de faturamento disponíveis no *Healthcare Cost and Utilization Project* foi caracterizar a relação entre pré-eclâmpsia e risco de hospitalização por ICFEp a longo prazo. Supomos que a pré-eclâmpsia esteja associada a uma alta incidência de hospitalizações por ICFEp.

MÉTODOS

DADOS E AMOSTRA DE PACIENTES. Por meio do Centro de Pesquisa de Dados Administrativos da Faculdade de Medicina da Washington University em St Louis, EUA, tivemos acesso às *Statewide Inpatient Databases* (SID) de Nova Iorque e da Flórida entre 2005 e 2015, incluídas no *Healthcare Cost and Utilization Project*, Agência de Pesquisa e Qualidade em Assistência à Saúde. As SIDs incluem aproximadamente 97% de todas as altas de hospitais comunitários de cuidados agudos (incluindo hospitais universitários e não universitários). Os dados disponíveis nas SIDs incluem códigos de diagnósticos e procedimentos da Classificação Internacional de Doenças – 9ª Revisão – Modificação Clínica (CID-9-MC), dados demográficos, tempo de internação e fonte de pagamento, entre outros.

Mulheres com idade entre 16-50 anos que receberam alta de internação por parto entre janeiro de 2006 e

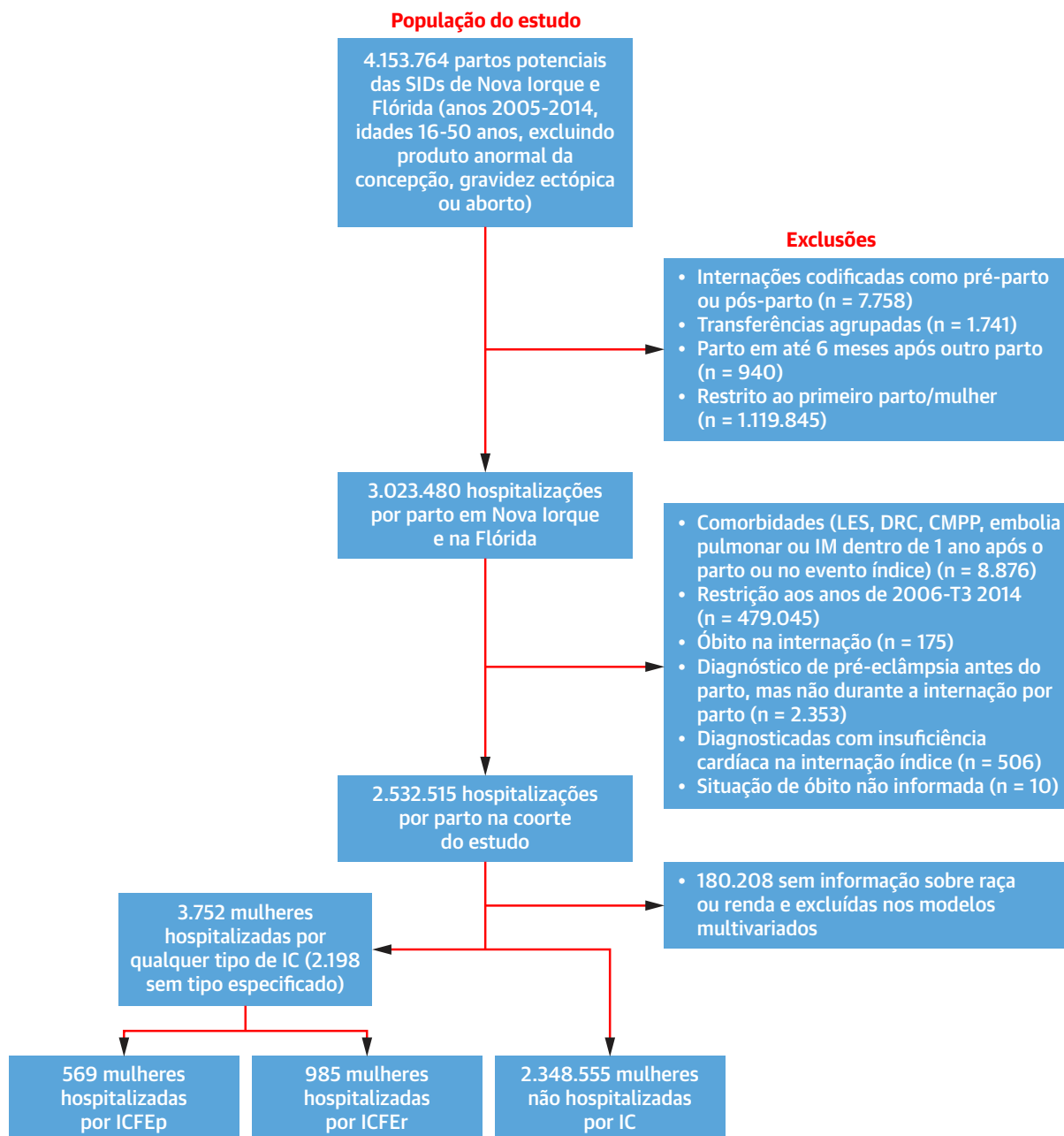
setembro de 2014 foram identificadas com base em evidência de parto vaginal ou cesáreo utilizando o algoritmo de Kuklina et al. (12), com base nos códigos de diagnósticos e procedimento da CID-9-MC (13). Foram excluídas da análise as internações codificadas apenas para uma condição pré ou pós-parto, mas que não se identificou o parto. O primeiro parto elegível durante o período de estudo para cada mulher foi considerado a hospitalização índice. Mulheres com pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia foram identificadas pelos códigos da CID-9-MC (Apêndice Suplementar) e comparadas com mulheres que deram à luz sem pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia durante a hospitalização índice. Mulheres com hipertensão gestacional foram incluídas no grupo controle a menos que também tivessem diagnóstico de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, porque não se espera que a associação com IC posterior seja tão forte quanto a observada no grupo com pré-eclâmpsia/eclâmpsia (14-16).

Entre as mulheres que tiveram hospitalização índice por parto, identificamos o evento que ocorreu primeiro, entre os seguintes: primeira hospitalização codificada como IC, óbito, hospitalização posterior por parto codificada como pré-eclâmpsia ou eclâmpsia ou o fim do período de coleta de dados (30 de setembro de 2015). O desfecho primário, hospitalização materna por ICFEp após o parto índice, foi identificado com base nos códigos diagnósticos da CID-9-MC para ICFEp (Tabela Suplementar 1). As hospitalizações posteriores das mulheres após o parto foram monitoradas até 30 de setembro de 2015, utilizando o identificador criptografado nas SIDs.

Para reduzir o risco de fatores de confusão causados por pacientes que podem apresentar risco elevado de desenvolver IC não relacionado ao seu diagnóstico de pré-eclâmpsia, excluíram-se as pacientes que apresentassem qualquer um dos seguintes diagnósticos nos 6 meses anteriores ou durante a hospitalização índice por parto: doença renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico, cardiopatia isquêmica, cardiopatia hipertensiva, embolia pulmonar, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, incluindo cardiomiopatias e cardiomiopatia periparto (Apêndice Suplementar). As pacientes que faleceram durante a hospitalização índice por parto também foram excluídas.

As variáveis clínicas e sociodemográficas incluídas em nossa análise foram idade (<35, 35-39 e ≥40 anos), raça (branca, negra ou outra), tabagismo, diabetes melito, diabetes gestacional, hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (leve, sobreposta a hipertensão crônica, grave, eclâmpsia), parto prematuro, parto cesáreo, quartil da mediana de renda familiar com base no código postal, seguro Medicaid, localidade urbana/rural (região metropolitana grande,

FIGURA 1 Fluxograma



Esse algoritmo foi utilizado para se obter a população final incluída nesta análise. CMPP = cardiomiopatia periparto; DRC = doença renal crônica; IM = infarto do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; LES = lúpus eritematoso sistêmico; SID = State Inpatient Database; T3 = terceiro trimestre

metropolitana pequena, micropolitana e não metropolitana/não micropolitana) e comorbidades de Elixhauser selecionadas (17,18). As comorbidades de Elixhauser são um método bem estabelecido para identificar condições médicas comuns utilizando dados de reclamações

(17) e têm sido utilizadas em muitos estudos anteriores tanto com esse conjunto de dados quanto com outros.

DEFECOS. O desfecho primário foi hospitalização por ICFEp após hospitalização índice por parto em

TABELA 1 Dados demográficos basais

	Sem pré-eclâmpsia (n = 2.404.486)	Com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (n = 128.029)
Número para Flórida/Nova Iorque	1.069.512/1.334.974 (44,5/55,5)	59.471/68.558 (46,5/53,5)
Idade, anos		
<35	1.992.541 (82,9)	102.364 (80,0)
35-39	322.078 (13,4)	18.448 (14,4)
≥40	89.867 (3,7)	7.217 (5,6)
Raça		
Branca	1.139.319 (47,4)	52.342 (40,9)
Negra	435.219 (18,4)	35.698 (27,9)
Outra	791.896 (32,9)	38.298 (29,9)
Não informado	38.052 (1,6)	1.691 (1,3)
Escore de Elixhauser		
0	2.060.473 (85,7)	85.480 (66,8)
1	292.110 (12,1)	30.964 (24,2)
≥2	51.903 (2,2)	11.585 (9,0)
Diabetes melito	19.657 (0,8)	4.386 (3,4)
Diabetes gestacional	139.988 (5,8)	13.170 (10,3)
Hipertensão crônica	50.658 (2,1)	17.842 (13,9)
Hipertensão gestacional	85.362 (3,6)	3.066 (2,4)
Tabagismo	98.896 (4,1)	4.787 (3,7)
Quartil de renda		
Quartil 1, menor renda	647.372 (26,9)	39.022 (30,5)
Quartil 2	560.180 (23,3)	28.342 (22,1)
Quartil 3	567.633 (23,6)	28.589 (22,3)
Quartil 4, maior renda	497.816 (20,7)	22.271 (17,4)
Não informado	131.485 (5,5)	9.805 (7,7)
Seguro Medicaid	1.089.637 (45,3)	61.262 (47,9)
Urbano/rural		
Região metropolitana grande	1.776.519 (73,9)	96.864 (75,7)
Região metropolitana pequena	483.034 (20,1)	24.269 (19,0)
Região micropolitana	102.852 (4,3)	4.790 (3,7)
Região não metropolitana nem micropolitana	41.407 (1,7)	2.070 (1,6)
Não informado	674 (0,0)	36 (0,0)
Mortalidade após o evento índice	0,06	0,15

Os valores são descritos como n (%), salvo indicação contrária.

mulheres com vs. sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Análises secundárias pré-especificadas foram realizadas para tempo até hospitalização por qualquer IC (ICFEp, ICFEr ou não especificada) e por ICFEr em mulheres com vs. sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

ANÁLISES. O efeito da pré-eclâmpsia/eclâmpsia sobre o desfecho primário de hospitalização por ICFEp foi avaliado por meio de análise do tempo até o evento. As análises foram realizadas para internações por ICFEp e para os desfechos secundários de hospitalização por qualquer IC e por ICFEr. As observações foram censuradas no momento em que ocorreu um dos seguintes eventos: óbito, final do seguimento ou pré-eclâmpsia/eclâmpsia em uma gravidez posterior. Além disso, para ICFEp, as observações foram censuradas com o surgimento da ICFEr. Para ICFEr, as observações foram censuradas com o surgimento da ICFEp. O desfecho foi primeiramente comparado entre indivíduos com e sem pré-eclâmpsia utilizando o teste de *log-rank* com curvas

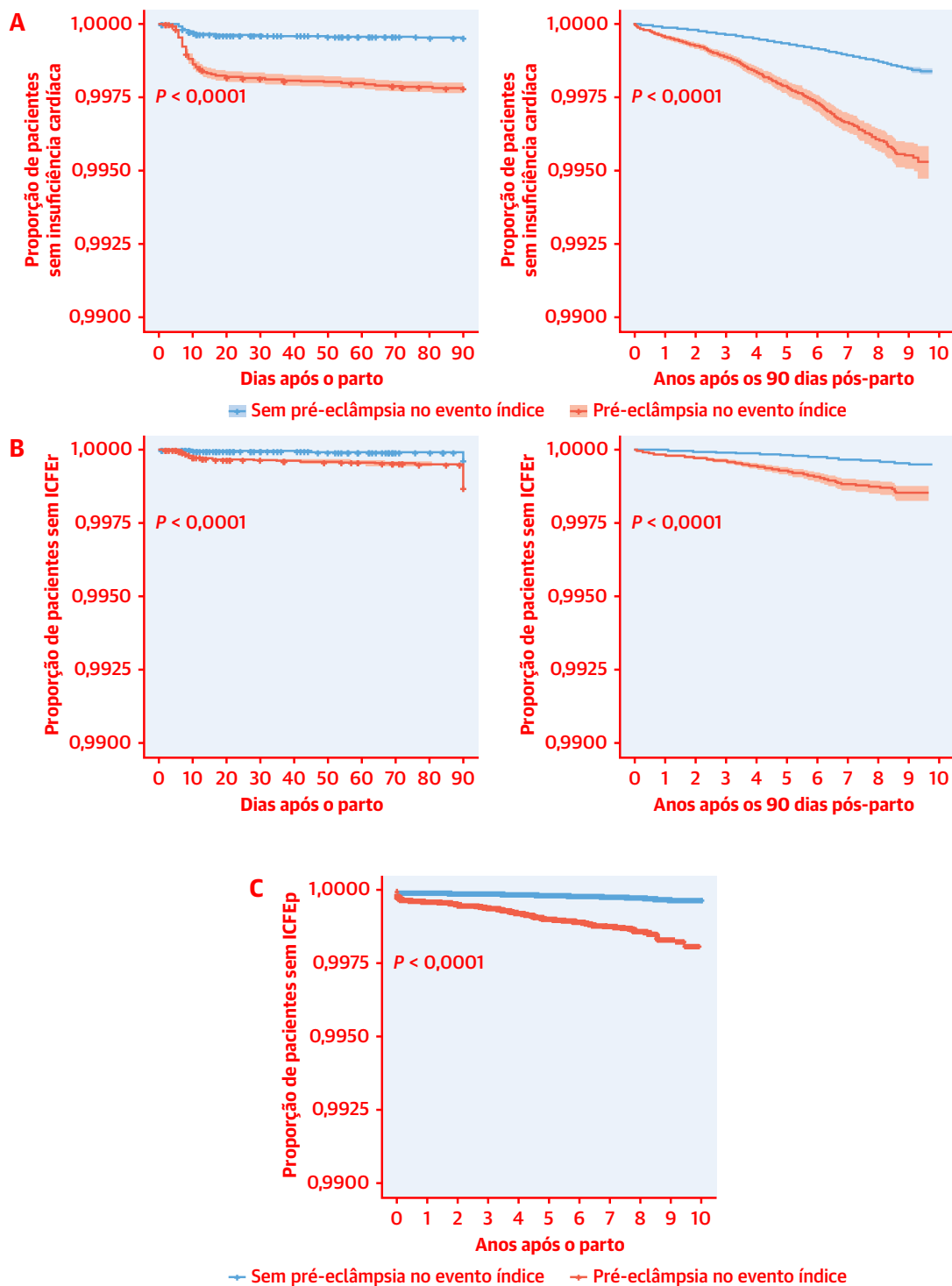
de Kaplan-Meier. Hipóteses de proporcionalidade foram testadas pela análise dos resíduos de Schoenfeld para ambas as covariáveis individuais e pelo teste de Schoenfeld global. Esses testes revelaram dependência temporal na associação da pré-eclâmpsia/eclâmpsia com os desfechos globais para IC e ICFEr. Portanto, dois modelos de riscos proporcionais de Cox separados foram ajustados para esses desfechos: um para os desfechos precoces (0-90 dias após o parto índice) e um para os desfechos tardios (91 ou mais dias após o parto índice). Escolheu-se o período de 90 dias devido a uma quebra natural identificada no exame visual das curvas e por se tratar de um período clinicamente lógico, visto que 97% das hospitalizações por cardiomiopatia periparto (ICFEr) ocorrem em até 3 meses após o parto (19). Não foi observada violação da hipótese de proporcionalidade para ICFEp. Os modelos foram ajustados para os dados demográficos e as comorbidades clínicas relevantes. As observações com informações faltantes sobre covariáveis foram excluídas dos modelos. Para explicar a correlação dentro de cada estado, as observações foram agrupadas por estado nos modelos. Para uma das análises de sensibilidade, avaliamos o desfecho primário após a exclusão dos indivíduos controle com hipertensão gestacional. Análises de sensibilidade também foram realizadas para o desfecho primário de ICFEp, considerando os dois cenários potenciais extremos para internações por IC não especificada. Uma análise de sensibilidade foi realizada censurando cada evento de IC não especificada (isto é, pressupondo que nenhum deles foi um evento de ICFEp), e uma análise foi realizada considerando cada evento de IC não especificada como um evento (isto é, pressupondo que todos foram eventos de ICFEp).

Este estudo foi considerado isento pelo Departamento de Proteção à Pesquisa com Seres Humanos da Washington University, e dispensou-se a exigência de consentimento informado, devido à anonimidade dos dados (Comitê de Ética em Pesquisa n.º 201810063). As análises estatísticas foram realizadas com os programas SAS versão 9.4 (SAS Institute) e R versão 4.0 (R Foundation).

RESULTADOS

POPULAÇÃO DE PACIENTES. Das 2.532.515 mulheres hospitalizadas por parto entre 2006 e 2014 que atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1), 128.029 (5,1%) tiveram pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice por parto. O tempo mediano de seguimento foi de 72 meses (intervalo: 0-120 meses; intervalo interquartil [IIQ]: 45-99 meses). Um total de 2.320 (0,1%) registros não apresentou informações sobre o tipo de IC. Dos registros restantes, 180.086

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Hospitalizações por insuficiência cardíaca após parto complicado por pré-eclâmpsia/eclâmpsia



Williams, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(23):2281-2290.

(A) Curvas de Kaplan-Meier para qualquer reinternação por insuficiência cardíaca nos primeiros 90 dias e entre 90 dias e 10 anos após o parto. (B) Curvas de Kaplan-Meier para reinternações por insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) após parto nos primeiros 90 dias e entre 90 dias e 10 anos após o parto. (C) Curvas de Kaplan-Meier para reinternações por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) após o parto.

TABELA 2 Risco de hospitalização posterior por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada após o parto

	Razão de risco	Intervalo de confiança
Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia	2,09	1,80-2,44
Idade 35-39 anos vs. <35 anos	1,78	1,55-2,06
Idade ≥40 anos vs. <35 anos	1,59	1,51-1,67
Raça negra	2,89	2,51-3,32
Diabetes melito	5,35	5,08-5,64
Diabetes gestacional	1,67	1,61-1,74
Parto cesáreo	1,79	1,69-1,89
Hipertensão crônica	4,36	3,18-5,98
Parto prematuro	1,51	1,48-1,53
Seguro Medicaid	1,41	1,31-1,51
Renda Q1 vs. Q4 (maior)	1,22	1,07-1,38
Renda Q2 vs. Q4 (maior)	0,93	0,72-1,19
Renda Q3 vs. Q4 (maior)	0,97	0,90-1,05
Região metropolitana pequena vs. metropolitana grande	1,30	1,07-1,58
Região micropolitana vs. metropolitana grande	1,42	1,27-1,59
Região não metropolitana nem micropolitana vs. metropolitana grande	1,59	1,38-1,84

O modelo inclui todas as variáveis incluídas na tabela.
Q1 = quartil de menor renda; Q4 = quartil de maior renda.

(7,1%) tinham informações faltantes sobre raça ou renda e foram excluídos dos modelos multivariados. Houve 569 mulheres hospitalizadas por ICFeP e 985 hospitalizadas por ICFeR. As características basais da coorte estão resumidas na [Tabela 1](#) e na [Tabela Suplementar 2](#). As mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice por parto eram mais propensas a apresentar hipertensão crônica subjacente (13,9% vs. 2,1%), diabetes melito (3,4% vs. 0,8%) e diabetes gestacional (10,3% vs. 5,8%). As mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia eram mais propensas a ter ≥40 anos de idade (5,6% vs. 3,7%) e ser negras (27,9% vs. 18,1%), comparadas àquelas sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. As mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice por parto também eram mais propensas a ter seguro Medicaid e a morar em um código postal com renda familiar mediana < percentil 25 comparadas às mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا E ICFeP. Houve 603 mulheres com hospitalização(ões) posterior(es) por ICFeP ([Ilustração Central](#)). A pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice esteve independentemente associada a um risco aumentado de ICFeP em comparação às mulheres sem eclâmpsia/eclâmpsia, com uma razão de risco ajustada (aHR, de *adjusted hazard ratio*) de 2,09 (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,80-2,44), mediana do tempo até o início de 32,2 meses (IIQ: 0,3-65,0 meses) e idade mediana ao diagnóstico de ICFeP de 34 anos (IIQ: 29-39 anos). Hipertensão crônica, diabetes melito e raça negra foram os fatores adicionais de risco mais significativos para hospitalização por

ICFeP (aHR: 4,36 [IC95%: 3,18-5,98], 5,35 [IC95%: 5,08-5,63] e 2,89 [IC95%: 2,51-3,32], respectivamente) ([Tabela 2](#)). Localidade rural (aHR: 1,59 [IC95%: 1,38-1,84]) e indicadores de pobreza, incluindo o quartil de menor renda (aHR: 1,22 [IC95%: 1,07-1,38]) e seguro Medicaid (aHR: 1,41 [IC95%: 1,31-1,51]), também estiveram associados a risco aumentado de ICFeP.

Foi realizada análise de sensibilidade excluindo indivíduos controle com hipertensão gestacional. Nessa subamostra de 2.269.814 mulheres, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice esteve independentemente associada a risco aumentado de ICFeP em comparação a mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia, com aHR de 2,20 (IC95%: 1,97-2,46; $P < 0,001$) ([Tabela Suplementar 3](#)). Análises de sensibilidade foram realizadas para considerar as hospitalizações por IC não especificada e não alteraram os resultados de forma clinicamente significativa ([Tabela Suplementar 4](#)). A pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice permaneceu independentemente associada com risco aumentado de ICFeP em comparação a mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia, tanto considerando hospitalizações por IC não especificada como eventos de ICFeP (aHR: 1,91; IC95%: 1,89-1,93) quanto considerando hospitalizações por IC não especificada como eventos de ICFeR (aHR: 2,09; IC95%: 1,79-2,44).

PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا E ICFeR. Houve 1.072 mulheres com hospitalização(ões) posterior(es) causadas por ICFeR, com mediana de tempo até o início de 31,5 meses ([Ilustração Central](#), [Tabela Suplementar 5](#)) e idade mediana ao diagnóstico de 33,4 anos. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice esteve independentemente associada a risco aumentado de ICFeR em 90 dias, com aHR de 2,13 (IC95%: 2,08-2,18) e de ICFeR tardia, com aHR de 1,92 (IC95%: 1,76-2,10) em comparação a mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Outros fatores de risco importantes para ICFeR em 90 dias incluíram idade mais elevada, raça negra, hipertensão crônica, diabetes e parto cesáreo. Outros fatores de risco importantes para ICFeR tardia incluíram raça negra, diabetes melito e hipertensão crônica. Indicadores de pobreza, incluindo seguro Medicaid e renda mediana nos três quartis inferiores, também estiveram associados a risco aumentado de ICFeR tardia.

RELAÇÃO ENTRE HOSPITALIZAÇÃO POR PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا E POR QUALQUER IC. Houve 3.995 mulheres que desenvolveram IC de qualquer tipo. As mulheres com histórico de pré-eclâmpsia/eclâmpsia apresentaram risco aumentado de desenvolver IC tanto em 90 dias (curto prazo) quanto tardia, com tempo mediano até o início da hospitalização por IC de 20,8 meses e idade mediana ao diagnóstico de

33,0 anos. Nos primeiros 90 dias após o parto índice, o risco de IC foi >2 vezes maior em mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia (aHR: 2,65; IC95%: 2,61-2,70) (Ilustração Central, Tabela Suplementar 4) comparadas a mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Idade, raça negra, hipertensão crônica, diabetes melito, parto cesáreo, seguro Medicaid e localidade rural também estiveram associados a risco aumentado de IC em curto prazo. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia, idade ≥ 40 anos e raça negra foram os preditores mais fortes de IC em 90 dias. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia permaneceu como preditor significativo para IC tardia após ajuste para outros fatores clínicos e demográficos (aHR: 1,66; IC95%: 1,65-1,66). Os preditores mais fortes de IC tardia foram diabetes melito, hipertensão crônica e raça negra.

COMPARAÇÃO ENTRE ICFEp E ICFEr. Foram relatadas 1.072 hospitalizações por ICFEr e 603 hospitalizações por ICFEp. Não houve diferenças significativas quanto a idade, raça, tipo de seguro ou localidade urbana/rural entre os grupos com ICFEp e ICFEr. É importante ressaltar que mulheres diagnosticadas com ICFEp eram mais propensas a apresentar diagnóstico de hipertensão crônica (24,9% vs. 20,0%; $P = 0,02$) ou diabetes melito (14,4% vs. 8,5%; $P < 0,001$) comparadas àquelas com ICFEr.

DISCUSSÃO

Este grande estudo retrospectivo identificou uma associação forte e independente entre pré-eclâmpsia/eclâmpsia e ICFEp na década seguinte à gravidez após ajuste para outros importantes fatores de risco para IC, incluindo diabetes melito e hipertensão crônica. Esses achados corroboram dados atuais publicados que relacionam distúrbios hipertensivos da gravidez com futura doença cardiovascular e especificamente IC (2). É importante ressaltar que pré-eclâmpsia/eclâmpsia esteve independentemente associada tanto com ICFEr quanto com ICFEp, uma distinção importante, dada a predominância da ICFEp no sexo feminino. Os motivos para a disparidade entre os sexos na ICFEp permanecem indefinidos, embora tenha sido proposto que fatores de risco como obesidade, hipertensão e diabetes melito, que são mais comuns em mulheres do que em homens e também são fatores de risco para pré-eclâmpsia/eclâmpsia, contribuam para o desenvolvimento de ICFEp (20). Portanto, esse fator de risco específico ao sexo pode em parte explicar a predominância da ICFEp em mulheres.

Embora os estudos anteriores que investigaram a relação entre pré-eclâmpsia/eclâmpsia e futura IC não tenham especificado o tipo de IC, com base no estudo atual, pode-se especular que pelo menos um terço dos casos relatados são causados por ICFEp (Figura 1).

Muitas hospitalizações por IC neste estudo não especificam o tipo de IC; portanto, todas as hospitalizações por IC foram também analisadas em conjunto como “qualquer insuficiência cardíaca”. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia permaneceu sendo um preditor independente significativo de qualquer IC nessa análise, consistente com estudos anteriores que investigaram distúrbios hipertensivos da gravidez (DHGs) e risco futuro de IC (2,3,5). Com base na separação entre casos de ICFEp e ICFEr nas análises de IC especificada e no número de hospitalizações por IC não especificada, é provável que a incidência da ICFEp tenha sido subnotificada neste estudo.

Os DHGs são um fator de risco emergente específico ao sexo para doença cardiovascular futura em mulheres. Os DHGs abrangem uma ampla gama de doenças hipertensivas, incluindo hipertensão gestacional, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta, pré-eclâmpsia (com ou sem características graves), eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas) (21,22). Embora anteriormente não estivesse claro se os DHGs são um indicador ou fator contribuinte para futuro risco cardiovascular, um número crescente de estudos sugere uma associação independente entre DHGs e futuros eventos cardiovasculares (15,16,23-25).

A apresentação de ICFEp neste estudo ocorreu com uma mediana de tempo até o evento de 32,2 meses e idade mediana de 34,0 anos, consistente com o início da IC durante os anos reprodutivos para a maioria das pacientes incluídas no estudo. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia esteve anteriormente associada a risco aumentado de IC em curto prazo na forma de cardiomiopatia periparto, um subtipo diferente de ICFEr que ocorre nos primeiros 5 meses após o parto (26,27). Mais recentemente, vários estudos também identificaram DHG como fator de risco para ICFEp aguda periparto, sugerindo que a IC periparto pode pertencer ao espectro das frações de ejeção (28,29). Embora Briller et al. (29) tenham recentemente identificado que a pré-eclâmpsia/eclâmpsia está associada com risco aumentado de ICFEp durante a gravidez e no período pós-parto precoce, é importante destacar que o presente estudo indica que mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia também permanecem em risco de ICFEp a longo prazo mesmo depois que as alterações fisiológicas da gravidez foram resolvidas. Quando comparados com indivíduos controle pareados por idade e sexo, pacientes <55 anos de idade com ICFEp têm um aumento de três vezes na mortalidade em 1 ano em comparação com indivíduos controle (30). Assim, nosso estudo provavelmente identifica uma coorte de risco particularmente alto de mulheres com IC que poderiam se beneficiar da identificação precoce e da modificação do fator de risco.

Hipertensão crônica e diabetes melito também foram identificados como fatores de risco independentes para hospitalização por ICFEp neste estudo, sendo mais comuns entre mulheres que desenvolveram ICFEp do que naquelas que desenvolveram ICFEr. Esses fatores de risco cardiovascular tradicionais são fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de ICFEp (20). As mulheres com hipertensão ou diabetes melito preexistente têm risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia/eclâmpsia e, por outro lado, as mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia também têm um risco quatro vezes maior de desenvolver hipertensão no futuro e risco duas vezes maior de desenvolver diabetes melito no futuro (4,22,31,32). Portanto, os achados de que tanto os fatores de risco cardiovascular tradicionais quanto os não tradicionais estiveram independentemente associados ao desenvolvimento de ICFEp precoce nesta coorte são consistentes com o que já se conhece sobre ICFEp e pré-eclâmpsia, corroborando um modelo multirrisco de desenvolvimento de fenótipos.

No presente estudo, internações hospitalares por ICFEp após diagnóstico de pré-eclâmpsia/eclâmpsia afetaram de forma desproporcional mulheres negras, mulheres de baixa renda, mulheres que viviam em localidades rurais e mulheres que tinham seguro Medicaid. Também é sabido que pacientes negros apresentam uma incidência 50% maior de IC em comparação a pacientes brancos, e a doença ocorre em idade mais precoce (33). Esses achados destacam as disparidades sociodemográficas previamente reconhecidas na morbimortalidade materna (34-38). Potenciais contribuidores para essas disparidades incluem falta de acesso a serviços de saúde no pós-parto, racismo estrutural e maior carga de fatores de risco cardiovascular subjacentes. Esses achados, em vista do conhecimento de que doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade materna e também a principal causa de mortalidade geral entre as mulheres nos Estados Unidos, reforçam a necessidade de estratificação de risco cardiovascular pós-parto e aconselhamento, esforços para a redução de vieses e acesso contínuo à saúde para mulheres com desfechos adversos da gravidez.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Utilizamos os códigos diagnósticos da CID-9-MC para identificar as hospitalizações por insuficiência cardíaca que estão sujeitas a erro de codificação. É importante destacar que “ICFEp” foi adicionada como uma nova definição às diretrizes multidisciplinares sobre IC da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* em outubro de 2013 (6). Portanto, é provável que muitas mulheres com diagnóstico de ICFEp não tenham sido

codificadas como tal, em consonância com o grande número de internações por IC “não especificada”. Entretanto, nossos resultados permaneceram robustos após múltiplas análises de sensibilidade. Não tivemos acesso a dados ambulatoriais e, portanto, não pudemos identificar as pacientes que desenvolveram IC no contexto ambulatorial. Devido a esses dois fatores, é provável que o presente estudo tenha subestimado o verdadeiro risco de ICFEp em mulheres após uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Embora nosso seguimento tenha sido longo comparado a muitos estudos anteriores, um seguimento mais longo (isto é, 30-50 anos) é necessário para se obter um quadro completo da relação entre pré-eclâmpsia e risco cardiovascular para ICFEp ao longo da vida das mulheres. Apesar dessas limitações, nosso estudo oferece uma importante contribuição aos dados publicados por meio do maior delineamento dos fenótipos de IC, sugerindo que há um aumento do desenvolvimento tanto de ICFEr quanto de ICFEp em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia.

CONCLUSÕES

A pré-eclâmpsia/eclâmpsia é um fator de risco independente para futuras hospitalizações por ICFEp na década posterior a uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Fatores de risco adicionais incluem fatores de risco cardiovascular tradicionais, como hipertensão e diabetes melito, assim como fatores de risco sociodemográficos, como raça negra, indicadores de pobreza e habitação em localidade rural. Esses achados sugerem que a pré-eclâmpsia/eclâmpsia pode compartilhar mecanismos fisiopatológicos comuns em mulheres com ICFEp e ICFEr.

AGRADECIMENTO. O grupo redator agradece Joanna Buss pela programação dos dados.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este estudo foi parcialmente financiado pelo Institute of Clinical and Translational Sciences da Washington University bolsa UL1 TR002345 do National Center for Advancing Translational Sciences dos National Institutes of Health, bolsa número R24 HS19455 através da Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), e pela bolsa da Longer Life Foundation # 2020-005. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr Kathryn J. Lindley, Washington University in St Louis, 660 South Euclid Avenue, Box 8086, St Louis, Missouri 63110, EUA. E-mail: Kathryn.lindley@wustl.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES DE PROCEDIMENTO:

Distúrbios hipertensivos, incluindo pré-eclâmpsia e eclâmpsia, ocorrem em até 10% de todas as gestações e estão associados a desfechos adversos da gravidez e efeitos cardiovasculares a longo prazo, tais como hipertensão, dislipidemia, resistência insulínica e

ICFeP, os quais iniciam nos primeiros anos após o parto.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Futuras pesquisas devem abordar os mecanismos, a prevenção e o tratamento da pré-eclâmpsia para reduzir o posterior desenvolvimento de complicações cardiovasculares, inclusive ICFeP.

REFERÊNCIAS

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:1-7.
2. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>
3. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156:918-930.
4. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;169:224-232.
5. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018;125:1642-1654.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-e239.
7. Nieminen MS, Harjola VP, Hochadel M, et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:140-148.
8. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e67-e492.
9. Ghossein-Doha C, van Neer J, Wissink B, et al. Pre-eclampsia: an important risk factor for asymptomatic heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:143-149.
10. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:879-884.
11. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4:98-108.
12. Kuklina EV, Whiteman MK, Hillis SD, et al. An enhanced method for identifying obstetric deliveries: implications for estimating maternal morbidity. *Matern Child Health J.* 2008;12:469-477.
13. HCUP State Inpatient Databases (SID) Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) 2005-2015. Agency for Healthcare Research and Quality. Accessed April 5, 2021. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/sidoverview.jsp>
14. Ackerman CM, Platner MH, Spatz ES, et al. Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220:582.e1-582. e11.
15. Honigberg MC, Riise HKR, Daltveit AK, et al. heart failure in women with hypertensive disorders of pregnancy: insights from the Cardiovascular Disease in Norway Project. *Hypertension.* 2020;76:1506-1513.
16. Chen SN, Cheng CC, Tsui KH, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and future heart failure risk: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:110-115.
17. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998;36:8-27.
18. Moore BJ, White S, Washington R, Coenen N, Elixhauser A. Identifying increased risk of readmission and in-hospital mortality using hospital administrative data: the AHRQ Elixhauser Comorbidity Index. *Med Care.* 2017;55:698-705.
19. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation.* 2005;111:2050-2055.
20. Pepine CJ, Merz CNB, El Hajj S, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Similarities and differences between women and men. *Int J Cardiol.* 2020;304:101-108.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e26-e50.
22. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e237-e260.
23. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large uk pregnancy cohort of linked electronic health records: a CALIBER Study. *Circulation.* 2019;140:1050-1060.
24. Rosenbloom JI, Lewkowicz AK, Lindley KJ, et al. Expectant management of hypertensive disorders of pregnancy and future cardiovascular morbidity. *Obstet Gynecol.* 2020;135:27-35.
25. Rosenbloom JI, Stwalley D, Lindley KJ, Michael Nelson D, Olsen MA, Stout MJ. Latency of preterm hypertensive disorders of pregnancy and subsequent cardiovascular complications. *Pregnancy Hypertens.* 2020;21:139-144.
26. Bello N, Rendon IS, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1715-1723.
27. Lindley KJ, Conner SN, Cahill AG, Novak E, Mann DL. Impact of preeclampsia on clinical and functional outcomes in women with peripartum cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2017;10(6):e003797. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003797>
28. Lindley KJ, Williams D, Conner SN, Verma A, Cahill AG, Davila-Roman VG. The spectrum of pregnancy-associated heart failure phenotypes: an echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36:1637-1645.
29. Briller JE, Mogos MF, Muchira JM, Piano MR. Pregnancy associated heart failure with preserved ejection fraction: risk factors and maternal morbidity. *J Cardiac Fail.* 2021;27:143-152.
30. Tromp J, MacDonald MR, Tay WT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the young. *Circulation.* 2018;138:2763-2773.
31. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:974.
32. Timpka S, Markovitz A, Schyman T, et al. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:124.
33. Lewis EF, Claggett B, Shah AM, et al. Racial differences in characteristics and outcomes of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004457.
34. Luke AA, Huang K, Lindley KJ, Carter EB, Joynt Maddox KE. Severe maternal morbidity, race,

and rurality: trends using the National Inpatient Sample, 2012-2017. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(6):837-847. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8606>

35. Admon LK, Winkelman TNA, Zivin K, Terplan M, Mhyre JM, Dalton VK. Racial and ethnic disparities in the incidence of severe maternal morbidity in the United States, 2012-2015. *Obstet Gynecol*. 2018;132:1158-1166.

36. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in pregnancy-related

mortality in the United States: 1987-2016. Accessed September 5, 2020. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/pregnancymortality-surveillance-system.htm#trends>

37. Leonard SA, Main EK, Scott KA, Profit J, Carmichael SL. Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity prevalence and trends. *Ann Epidemiol*. 2019;33:30-36.

38. Petersen EE, Davis NL, Goodman D, et al. Vital signs: pregnancy-related deaths, United States,

2011-2015, and strategies for prevention, 13 states, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:423-429.

PALAVRAS-CHAVE insuficiência cardíaca, ICFEp, pré-eclâmpsia, gravidez, mulheres

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.