RAFAEL RAFAINI LLORET

**Estudo da função renal em pacientes internados por episódio
de descompensação de Insuficiência Cardíaca**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo. Linha de Pesquisa:
Distúrbios do Crescimento Celular,
Hemodinâmicos e da Hemostasia.

Orientador: Dr. Victor Sarli Issa

SÃO PAULO

2020

RAFAEL RAFAINI LLORET

**Estudo da função renal em pacientes internados por episódio
de descompensação de Insuficiência Cardíaca**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo. Linha de Pesquisa:
Distúrbios do Crescimento Celular,
Hemodinâmicos e da Hemostasia.

Orientador: Dr. Victor Sarli Issa

SÃO PAULO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lloret, Rafael Rafaini

Estudo da função renal em pacientes internados
por episódio de descompensação de insuficiência
cardíaca / Rafael Rafaini Lloret. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Distúrbios do Crescimento Celular,
Hemodinâmicos e da Hemostasia.

Orientador: Victor Sarli Issa.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Insuficiência
renal 3.Saúde suplementar 4.Hospitalização
5.Mortalidade

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755
USP/FM/DBD-290/20

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Francisco e Rita, e meu irmão Gustavo. Meus exemplos na vida. Obrigado por todo esforço, dedicação e incentivo para que eu pudesse me tornar a pessoa que sou hoje. Sem vocês, minhas conquistas não seriam possíveis.

A minha esposa Débora. Obrigado por estar sempre ao meu lado, apoiando, incentivando, dividindo os momentos de angústia e felicidade. Você faz com que a minha vida seja mais fácil e feliz. Te amo muito.

Ao meu filho Henrique, que me fez entender o real motivo da vida.

Agradecimentos

Ao Hospital do Coração, Instituto de Ensino e Pesquisa e ao comitê de ética que apoiaram e permitiram a realização dessa tese.

Ao Prof. Dr. Felix José Alvarez Ramires, por ter participado da minha formação como cardiologista, pelos seus conselhos e sua amizade. Obrigado por tornar possível a realização do início da minha pesquisa em Insuficiência Cardíaca.

Ao meu orientador Dr Victor Sarli Issa. Obrigado pela oportunidade de realizar essa tese, pela paciência, dedicação e por todo aprendizado. Agradeço ainda mais pelos conselhos, ensinamentos sobre a vida, pela amizade e a disponibilidade. Muito obrigado.

Aos colegas do setor da qualidade, Bárbara Tamburim, Carolina Amorim, Caroline Dória, Nathalia Pereira, Semeia Corral, Talyta Batissaldo, Renata Alves, Renata Madeu, Juliana Ramalho, pelo convívio, auxílio na obtenção dos dados e pelo incentivo na realização da tese.

A Valéria e aos demais colegas do departamento de patrimônio clínico. Muito obrigado por toda ajuda na obtenção dos prontuários e dados dos pacientes.

Aos colegas do corpo clínico do Hospital do Coração, que através do registro no prontuário do seu cuidado com os pacientes, tornaram possível a realização deste estudo

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

Normatização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	8
3. Métodos.....	9
3.1 Desenho do estudo.....	9
3.2 Seleção dos pacientes.....	9
3.3 Definições.....	10
3.4 Desfechos.....	12
3.5 Variáveis estudadas.....	13
3.6 Medidas da função renal.....	14
3.7 Análises Estatísticas.....	14
4. Resultados.....	16
4.1 Características dos pacientes.....	16
4.2 Caracterização da função renal dos pacientes.....	25

4.3	Análise de desfechos clínicos e prognósticos dos pacientes.....	31
4.4	Análise do prognóstico conforme a estimativa da taxa de filtração glomerular.....	35
5.	Discussão.....	46
6.	Conclusão.....	55
7.	Referências.....	56

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AE	átrio esquerdo
BNP	peptídeo natriurético cerebral
BPM	batimentos por minuto
BRA	bloqueador do receptor de angiotensina
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DM	diabetes mellitus
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
IC95%	Intervalo de confiança 95%
IECA	inibidor da enzima de conversão da Angiotensina
IM	insuficiência mitral
IN	inibidor da Neprililina
IQ	intervalo interquartil
IT	insuficiência triscúlide
KG	quilograma

MMHG	milímetro de mercúrio
OR	Odds ratio
PA	pressão arterial
PCR	proteína C reativa
PP	Parede posterior
PSAP	pressão sistólica de artéria pulmonar
RFG	ritmo de filtração glomerular
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Distribuição da população por faixa etária (anos)
- Figura 2** Distribuição da faixa etária conforme o gênero
- Figura 3** Distribuição conforme etiologia da insuficiência cardíaca
- Figura 4** Uso de medicações na admissão hospitalar
- Figura 5** Distribuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de acordo com o gênero
- Figura 6** Distribuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de acordo com a faixa etária
- Figura 7** Presença de dispositivos
- Figura 8** Taxas de mortalidade intra-hospitalar e de desfechos em 180dias
- Figura 9** Curva de sobrevida em 180 dias após a alta hospitalar
- Figura 10** Número de reinternações na população estudada
- Figura 11** Tempo para primeira reinternação em dias
- Figura 12** Curva de sobrevida-livre de reinternação em 180dias
- Figura 13** Probabilidade de nova reinternação após uma internação precedente
- Figura 14** Relação da estimativa da taxa de filtração glomerular e desfechos em 180dias
- Figura 15** Curva de sobrevida dos pacientes conforme a evolução da função renal durante a internação

- Figura 16** Evolução do Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) divididos pelos valores na admissão
- Figura 17** Curva de sobrevida de pacientes com Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) menor que 30 ml/min/1.73m² conforme a evolução da função renal durante a internação
- Figura 18** Curva de sobrevida de pacientes com Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) entre 30 e 60 ml/min/1.73m² conforme a evolução da função renal durante a internação
- Figura 19** Curva de sobrevida de pacientes com ritmo de filtração glomerular maior ou igual a 60 ml/min/1.73m² conforme a evolução da função renal durante a internação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características clínicas na admissão de pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada

Tabela 2 Dados laboratoriais na admissão hospitalar de pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada

Tabela 3 Características ecocardiográficas dos pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada

Tabela 4 Variáveis clínicas presentes na admissão hospitalar conforme a função renal

Tabela 5 Tratamento medicamentoso no momento da admissão dos pacientes

Tabela 6 Variáveis ecocardiográficas conforme a função renal

Tabela 7 Variáveis laboratoriais de acordo com a função renal

Tabela 8 Análise por regressão logística binária para a relação entre variáveis clínicas na admissão e a mortalidade intrahospitalar.

Tabela 9 Análise das variáveis clínicas na admissão e o prognóstico após a alta hospitalar (óbito e nova hospitalização em 180 dias) pelo modelo de riscos proporcionais de Cox

Tabela 10 Análise por modelo de Cox das variáveis clínicas na alta e o prognóstico (óbito e nova hospitalização) em 180dias após a alta hospitalar

Resumo

INTRODUÇÃO. A piora da função renal é um achado comum em pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada. Porém, dados atuais ainda não permitem estabelecer com precisão a natureza da relação entre a piora da função renal e o prognóstico dos pacientes. O objetivo desse estudo foi investigar a ocorrência da disfunção renal em pacientes internados por insuficiência cardíaca em serviço de saúde suplementar e sua influência no prognóstico desses pacientes. O desfecho primário foi a ocorrência de óbito ou transplante cardíaco ao longo da internação e os secundários foram o tempo para nova internação, o número de novas internações, a necessidade de implantação de outros dispositivos de assistência ventricular, a realização de terapia de substituição renal ou a ocorrência de óbito após a internação. Nos 718 pacientes estudados, o desfecho primário ocorreu em 5,7% dos pacientes enquanto a mortalidade em 180 dias foi de 13%. Reinternações foram frequentes na população estudada, sendo que 41,5% dos pacientes apresentaram 3 ou mais reinternações, porém as novas internações ocorreram tardiamente, com 60,9% delas ocorrendo após 60 dias desde a alta. Os pacientes com valores menores no ritmo de filtração glomerular permaneceram mais tempo internado (9 *versus* 8 *versus* 8 p: 0,042) e tiveram maior mortalidade intrahospitalar (12% *versus* 5% *versus* 3,8% p: 0,005). Quando analisada a taxa de filtração glomerular, além de outros fatores de risco para Insuficiência Cardíaca, a idade (OR:1,054; IC95% 0,0995 – 1,116, p:0,071), o nível de sódio sérico (OR:0,911; IC95% 0,823 – 1,009, p:0,074) e o ritmo de filtração glomerular (OR: 1,033 IC 95% 1,001 – 1,067 p:0,045) estiveram independentemente associados ao

prognóstico hospitalar. Quando avaliado a taxa de evento em 180 dias após a alta, a taxa de filtração glomerular também se mostrou um fator independente (OR: 0,993 IC95% 0,988 – 0,999, p: 0,013). Nossos dados mostram que a níveis mais baixos no ritmo de filtração glomerular na admissão hospitalar estão relacionados com maiores taxas de desfechos intra-hospitalares e em 180 dias após a alta.

Descritores: Insuficiência cardíaca, insuficiência renal, saúde suplementar, hospitalização, mortalidade

Abstract

INTRODUCTION. The worsening of renal function is a common finding in patients hospitalized for decompensated heart failure. However, current data still do not allow to establish accurately the nature of the relationship between worsening of kidney function and prognosis of patients. The objective of this study was to investigate the occurrence of renal dysfunction in patients hospitalized for heart failure in a supplementary health service and its influence on the prognosis of these patients. The primary endpoint was the occurrence of death or heart transplantation throughout hospitalization and the secondary endpoints were the time for new hospitalization, the number of new hospitalizations, the need for implantation of other ventricular assist devices, the performance of renal replacement therapy or the occurrence of death after hospitalization. In the 718 patients studied, the primary outcome occurred in 5.7% of patients while mortality in 180 days was 13%. Re-hospitalization was frequent in the studied population, with 41.5% of the patients presenting 3 or more re-hospitalizations but the new hospitalizations occurred late, with 60.9% of them occurring after 60 days since discharge. Patients with lower values in the glomerular filtration rhythm remained longer hospitalized (9 *versus* 8 *versus* 8 p: 0.042) and had higher intrahospital mortality (12% *versus* 5% *versus* 3.8% p: 0.005). When analyzed the glomerular filtration rate, besides other risk factors for Cardiac Failure, the age (OR:1.054; 95% CI 0.0995 - 1.116, p:0.071), the serum sodium level (OR: 0.911; 95% CI 0.823 - 1.009, p:0.074) and the glomerular filtration rate (OR: 1.033 CI 95% 1.001 - 1.067 p:0.045) were independently associated with hospital prognosis. When the event rate at 180 days after discharge was evaluated, the glomerular filtration rate was also shown to be an independent factor (OR: 0.993 CI 95%

0.988 - 0.999, $p:0.013$). Our data show that at lower levels in the glomerular filtration rate at hospital admission are related to higher intra-hospital and 180-day outcomes after discharge.

Keywords: Heart failure, renal failure, supplementary health, hospitalization, mortality

1. INTRODUÇÃO

Episódios de descompensação são frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca e têm sido associados a maior morbidade, mortalidade e custos com assistência à saúde. Dados internacionais mostram que, apenas nos Estados Unidos da América, ocorrem 3,6 milhões de hospitalizações relacionadas de forma direta ou indireta com a insuficiência cardíaca, com um custo anual estimado de 29 a 56 bilhões de dólares americanos.¹ Dados com 63 mil beneficiários do serviço de saúde daquele país internados por insuficiência cardíaca descompensada² mostraram que 22,3% dos pacientes foram readmitidos em 30 dias, 33,3% em 60 dias e 40,2% em 90 dias, por qualquer causa.² De maneira semelhante, dados de outros autores europeus mostram que taxas de reinternação podem chegar a 25% em 30 dias e 43,9% em 1 ano após a alta hospitalar.^{1,2,3,4}

Além de elevadas taxas de internações e reinternações, a IC apresenta altos índices de mortalidade. No registro americano ADHERE, os pacientes internados permaneceram por uma mediana de 4,3 dias⁶ e a taxa de mortalidade durante a internação variou de 4% até 10,6%, sendo maior naqueles que receberam tratamento em unidade de terapia intensiva.⁶ Outros centros americanos observaram taxas de mortalidade entre 2 a 7% dos pacientes hospitalizados, podendo chegar até 20% em portadores de hipotensão arterial ou disfunção renal grave⁷. No registro europeu (Euro Heart Survey), a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 3,8% enquanto em outros estudos taxa de 6,4% foi relatada.^{8,9}

No Brasil, segundo os dados fornecidos pelo DATASUS, as doenças cardiovasculares são a terceira causa de internações, sendo a IC a principal delas (responsável por 2,6% de internações e 6% dos óbitos).¹⁰ Em 2007 houve 111.309.325 internações, sendo 293.473 causadas pela IC. Essas internações geraram um custo de R\$ 7.607.591.178,43 reais (internações no Sistema Único de Saúde- SUS).¹¹ Dados do registro brasileiro de insuficiência cardíaca (BREATHE) mostram que no ano de 2012 houve cerca de 239.000 internações por insuficiência cardíaca, com um total de 26.694 óbitos nesse período.¹² Neste registro a mortalidade intra-hospitalar foi de 12,6%.¹³ Poucos estudos, entretanto, analisaram dados do sistema de saúde suplementar no Brasil em casuísticas recentes

Em uma análise do Projeto Épica, foi avaliado o perfil socioeconômico, clínico e o prognóstico de pacientes atendidos em hospitais do serviço público em comparação àqueles atendidos em serviços de saúde complementar na cidade de Niterói, Rio de Janeiro no ano de 2005.¹⁴ Nessa análise, observou-se que o tempo de internação e a mortalidade foram maiores no serviço público do que no privado.¹⁴ Estudo com 494 pacientes internados em São Paulo com IC descompensada¹⁵ encontrou que os pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde apresentavam maior risco de morte em comparação àqueles atendidos por sistema de saúde privado (OR 3,46 IC 95% 1,91 a 6,27; $p < 0,001$).¹⁵

O estudo das características clínicas de pacientes internados por episódio de descompensação de insuficiência cardíaca tem tornado possível à identificação de grupos de maior risco, o que possibilita a estruturação de medidas terapêuticas e preventivas. Dados apontam que algumas variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais estão correlacionadas com um maior risco

de mortalidade por insuficiência cardíaca descompensada. Dentre estas, tem recebido especial atenção à função renal.^{16,17}

A piora da função renal é um achado frequente em pacientes internados com insuficiência cardíaca descompensada. É considerada como um fator independente para pior prognóstico e frequentemente associa-se a outros marcadores da hiperativação neuro-humoral e inflamatória, tais como anemia, hiponatremia e elevação de peptídeos natriurético.¹⁸ Cerca de 30% dos pacientes hospitalizados por IC descompensada apresentam uma piora moderada a importante da função renal, o que tem sido associado a aumento no tempo de internação, aumento na mortalidade hospitalar e altas taxas de reinternações e mortes após a alta hospitalar.^{13,19} Em estudo que acompanhou 467 pacientes com insuficiência cardíaca por um período de 6 meses após a alta hospitalar, categorizados pela ocorrência de disfunção renal, foram encontradas as taxas de sobrevida de 82,1%, 79,4%, 52,7%, respectivamente nos que não tiveram piora da função renal, naqueles com piora transitória e nos com piora persistente.²⁰

De forma semelhante, uma subanálise do estudo EVEREST que incluiu 4.133 pacientes encontrou que 13,8% (570 pacientes) apresentaram piora na função renal.²¹ Estes pacientes foram divididos pela taxa de clareamento de creatinina e foram avaliados como desfecho primário a mortalidade em três meses e desfecho secundário a mortalidade por causa cardiovascular e reinternações. Pacientes com taxa de clareamento de creatinina entre 30-59 e menor que 30ml/min/1.73m² apresentaram, respectivamente, as taxas de mortalidade de 11,1% e 25,4%. Considerando os desfechos secundários, esses

valores foram ainda maiores (22,7% para o primeiro grupo e 38,6% para o segundo grupo).

Entretanto, a relação entre a redução da função renal e pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada tem sido alvo de questionamentos, fundamentalmente por haver dúvida em relação à natureza desta relação, que poderia ser tanto de causalidade como mediada por outras variáveis desconhecidas. O resultado de alguns estudos justifica tal questionamento.

Estudo com 599 pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada encontrou que a piora da função renal não esteve associada a pior prognóstico quando considerada isoladamente; apenas quando ocorria em pacientes com congestão persistente apresentava valor prognóstico adicional.²² Estes resultados sugerem que a piora da função renal possa não ser marcador independente do prognóstico.

Este tipo de entendimento é reforçado por outros estudos que associam a piora de função renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada com marcadores de hipovolemia. Em análise do Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness²³ com 336 pacientes, os autores encontraram associação entre a ocorrência de hemoconcentração e piora da função renal.

Ademais, em subanálise do estudo EVEREST os autores encontraram que pacientes com piora da função renal tinham menor chance de receber tratamento com os inibidores da enzima conversora de angiotensina. Este achado aponta para a possibilidade de que a ocorrência de piora da função renal

possa modular a administração de medicações com potencial impacto na sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.²⁴

Por fim, a grande heterogeneidade dos critérios utilizados para o diagnóstico de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada representa um desafio adicional à interpretação dos resultados das diversas publicações.²⁵ Um dos marcadores mais utilizados na prática médica é a creatinina sérica; considera-se que elevação igual ou superior a 0,3 mg/dl tenha valor para o diagnóstico de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, e é esta a menor elevação de creatinina capaz de indicar risco aumentado de morte hospitalar e prolongamento da internação.^{26,28} Entretanto, deve-se notar que pode haver hiato de até 3 dias entre a ocorrência de lesão renal e a elevação da creatinina;^{27,28} além disso, a influência de fatores como taxa de produção variável e dependente do estado metabólico, secreção por células tubulares renais, influência da idade, gênero, raça e estado nutricional fazem com que o nível sérico da creatinina não guarde relação linear com o ritmo de filtração glomerular²⁸ e limitam o uso da creatinina como marcador da função renal. Por isso, outros marcadores da função renal têm sido propostos,^{29,30,31} incluindo a albuminúria, isoforma 1 da molécula de lesão renal (*kidney injury molecule 1* – KIM₁), N-acetil-β-D-glicosaminidase (NAG), interleucina 18, cistatina C, lipocalina de neutrófilos associada a gelatinase (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) e exossomas urinários.

A avaliação do ritmo de filtração glomerular (RFG) é o melhor marcador de avaliação da função renal na população geral³². Seu seguimento é de extrema importância para o auxílio no diagnóstico, na evolução e no tratamento do

paciente. A utilização da depuração de substâncias radioativas ($^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99}\text{Tc-DTPA}$ e ^{125}I -iotalamato) ou de compostos como a inulina, iotalamato e o ioexol são considerados como método padrão ouro para a avaliação do RFG.³³ Contudo, esses métodos são mais invasivos, caros e pouco utilizados na prática clínica.

A creatinina vem sendo usada com maior frequência para a avaliação da função renal. Ela é produzida pelas células musculares esqueléticas e também pode ser gerada pela absorção intestinal da creatinina derivada da alimentação.³⁴ Como a massa muscular varia com a idade e o gênero, essas variáveis também acabam influenciando na análise.³⁵

Uma maneira encontrada para compensar essas limitações, foi o desenvolvimento de equações para o cálculo do RFG, que utilizam as seguintes variáveis: sexo, idade, raça e superfície corporal. As equações mais utilizadas são CockcroftGault, MDRD (modification of diet in renal disease) e CKD-EPI.³⁵

A fórmula de Cockcroft-Gault $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatinina}) \times 0,85$ (se mulher)] é a mais antiga das equações (1973) e foi a mais utilizada para o cálculo de RFG. Ela superestima o RFG, pois não considera a sobrecarga de fluidos, aumento de peso em obesos e a secreção tubular da creatinina.^{36,37}

A equação MDRD estima o RFG através de quatro variáveis clínicas e laboratoriais (creatinina sérica, idade, raça e gênero). Seus dados foram baseados no estudo Modification of Diet in Renal Disease, no qual foram avaliados pacientes com doença renal crônica e não incluía pacientes saudáveis.³⁷ Pode-se avaliar no estudo que essa equação pode estimar melhor a função renal em pacientes idosos e em pacientes com

RFG<60ml/min/1,73m².^{36,37} Essa equação, pode superestimar pacientes com RFG>60ml/min/1,73m².³⁵

A equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) se utiliza das mesmas variáveis que o MDRD, mas apresenta menor viés e acurácia, principalmente nos pacientes com RFG>60mL/min/1,73m².³⁸ Porém, esse método pode superestimar o RFG em pacientes que estão extremamente abaixo do peso e subestimar em pacientes obesos mórbidos e diabéticos.³⁸

Alguns estudos que sugerem a melhor estimativa pela equação CKD-EPI, incluem no geral, população branca com níveis mais elevados da função renal.³⁹ Outros estudos sugerem que o uso dessa equação na população idosa ainda não está bem elucidada.³⁹ Além disso, após o estudo de Michels e col ⁴⁰, foi avaliado que a precisão do CKD-EPI é próxima à do MDRD.

Tendo em vista a incerteza a respeito do real significado da disfunção renal no contexto da insuficiência cardíaca descompensada e a escassez de dados nacionais a respeito do tema, propomo-nos a explorar o valor prognóstico da função em pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada atendida por sistema de saúde suplementar, grupo muito pouco estudado no nosso meio.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Estudamos a influência da função renal sobre o prognóstico de pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada.

2.2 Objetivos Específicos

- Estudamos a influência de características demográficas, clínicas, função cardíaca e intervenções terapêuticas a função renal;
- Estudamos a influência da função renal sobre a mortalidade hospitalar e em 180 dias após a alta hospitalar;
- Estudamos a influência da função renal na taxa de nova internação;

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo

Trata-se de uma coorte prospectiva de pacientes internados no Hospital do Coração (HCor) de São Paulo e consecutivamente incluídos no Programa de Cuidados Clínicos de Pacientes com Insuficiência Cardíaca entre janeiro de 2011 a setembro de 2017.

3.2. Seleção dos pacientes

Os critérios para seleção de pacientes neste estudo seguiram os critérios do Programa de Cuidados Clínicos de Pacientes com Insuficiência Cardíaca do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo, a saber:

Critérios de inclusão

- Presença de episódio de descompensação de insuficiência cardíaca, tanto por piora de sintomas de insuficiência cardíaca crônica ou por surgimento de insuficiência cardíaca “de novo”;
- Idade >18anos;
- Fração de ejeção <45% medida pela ecocardiografia.

Critérios de Exclusão

- Insuficiência cardíaca decorrente de infarto agudo do miocárdio na mesma internação;
- Insuficiência cardíaca após operação cardíaca na mesma internação;
- Pacientes com menos de 24 horas de internação;
- Recusa do paciente;
- Pacientes com cardiopatia congênita;
- $\text{BNP} \leq 100 \text{ pg/mL}$ ou $\text{NT-proBNP} \leq 400 \text{ pg/mL}$;
- Pacientes transferidos para outro hospital.

3.3. Definições

O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi baseado nos critérios de Framingham modificados²³ e foi considerado como sinal indicativo de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo a fração de ejeção inferior a 45% medida por ecocardiografia transtorácica. Foram considerados como válidos os exames realizados até doze meses antes do episódio de descompensação.

O diagnóstico de descompensação da insuficiência cardíaca foi clínico. Foram considerados como sintomas indicativos de descompensação: acentuação de dispnéia, taquipnéia, edema de membros inferiores, crepitações pulmonares, derrame pleural, ascite, hepatomegalia, estimativa da pressão venosa central superior a quatro centímetros de sangue medidos a partir do ângulo manúbrio-esternal e presença de refluxo hepato-jugular superior a quatro segundos.

No que diz respeito ao diagnóstico etiológico da insuficiência cardíaca, a definição da cardiopatia isquêmica será feita com base na presença do diagnóstico de insuficiência cardíaca sintomática e disfunção ventricular esquerda sistólica e presença de história prévia de infarto do miocárdio, história de intervenção coronariana percutânea, cirurgia de revascularização do miocárdio, angina estável do peito, presença de isquemia miocárdica demonstrada por teste ergométrico ou cintilografia miocárdica, ou presença de cineangiocoronariografia demonstrando obstrução coronariana epicárdica maior ou igual a 75%.⁴⁶

O diagnóstico de hipertensão arterial como etiologia da insuficiência cardíaca foi feito com base na presença de insuficiência cardíaca sintomática e disfunção ventricular esquerda sistólica associada à história de hipertensão arterial sistêmica com história de tratamento com drogas anti-hipertensivas e evidência de hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma ou ecocardiograma.

O diagnóstico de miocardiopatia valvar foi feito com base na presença de insuficiência cardíaca sintomática com disfunção ventricular esquerda sistólica, associado à história de operação de troca valvar e/ou presença de valvopatia primária, ou história de cardiopatia reumática.

O diagnóstico de miocardiopatia alcoólica foi feito com base na história de consumo acentuado de álcool e evidência de dilatação ventricular e disfunção sistólica.⁴⁷

O diagnóstico da miocardiopatia da Doença de Chagas foi feito com base na presença insuficiência cardíaca sintomática com disfunção ventricular

esquerda sistólica e na presença de sorologia para Chagas positiva em dois testes sorológicos distintos.⁴⁸

O diagnóstico de miocardite foi feito com base na história de insuficiência cardíaca de início recente com quadro de infecção presumidamente viral prévia, ou miocardiopatia dilatada com Gálio sugestivo de doença inflamatória ativa, ressonância magnética e/ou biópsia endomiocárdica indicativas de miocardite.⁴⁹

O diagnóstico de miocardiopatia periparto foi feito em pacientes com história de insuficiência cardíaca com início em até seis meses da data do parto, na ausência de doença miocárdica anterior ao último mês de gestação.⁵⁰

Foi considerada miocardiopatia dilatada idiopática a etiologia dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca sintomática e disfunção ventricular esquerda sistólica, e com investigação etiológica negativa para outras etiologias.⁵¹

3.4. Desfechos

Foram considerados como desfechos clínicos a ocorrência de óbito ou transplante cardíaco ao longo da internação, tempo de internação, nova internação, número de novas internações, implante de dispositivos de assistência ventricular, terapia de substituição renal e ocorrência de óbito ou transplante até seis meses após a alta.

3.5. Variáveis Estudadas

As variáveis clínicas estudadas foram obtidas a partir da revisão das evoluções médicas registradas no prontuário. Foram coletadas as seguintes variáveis:

- dados pessoais e demográficas;
- antecedentes patológicos;
- motivo da internação;
- duração dos sintomas;
- diagnóstico etiológico da insuficiência cardíaca;
- hábitos de vida e alimentares;
- dados de exame físico;
- dados do eletrocardiograma;
- dados do ecocardiograma;
- tempo de internação;
- data do óbito ou alta ou transplante cardíaco;
- dados de reinternações;
- complicações e intervenções durante a internação e até 6 meses após a alta hospitalar.

Quando disponíveis, foram registrados os valores de variáveis laboratoriais que incluíram os níveis séricos de hemoglobina e hematócrito, número de leucócitos e linfócitos em sangue periférico, creatinina e uréia, glicemia e glicohemoglobina, perfil lipídico, albumina, proteína C reativa (PCR) e peptídeo natriurético tipo B (BNP).

3.6. Medida da função renal

A função renal dos pacientes foi estimada pelo cálculo do ritmo de filtração glomerular (RFG) com base na fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) no momento da internação hospitalar e no momento da alta hospitalar. Adicionalmente, foram registrados os valores do nível sérico de creatinina e ureia no momento da internação hospitalar e no momento da alta hospitalar.

3.7. Análises Estatísticas

A amostra estudada foi constituída por pacientes consecutivamente incluídos no Programa de Cuidados Clínicos de Pacientes com Insuficiência Cardíaca entre janeiro de 2011 a setembro de 2017

A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; por não apresentarem em sua maioria distribuição normal, são expressas na forma de mediana e variação interquartil. A comparação das variáveis contínuas foi feita pelo teste de U de Mann-Whitney. Para análise das variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher e χ^2 .

Curvas de sobrevida foram estimadas empregando-se o método de Kaplan-Meier; a comparação das curvas de sobrevida será feita com o teste de *log-rank*. A fim de analisar o prognóstico dos pacientes no acompanhamento, foi realizado um modelo de Cox-regressão para a ocorrência do ponto final

combinado de morte, transplante cardíaco e readmissão hospitalar; todas as variáveis com significância clínica foram inseridas no modelo. Os valores de P inferiores a 0,05 foram considerados significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o SPSS para Windows versão 11.0.

4. Resultados

4.1 Características dos pacientes

A população estudada foi de 718 pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada no período de janeiro 2011 a setembro de 2017. A mediana (variação interquartil 25-75%) da idade foi 73 (64-80) anos; 516 (71,9%) dos pacientes eram homens e 202 (28,1%) mulheres (Tabela 1). Nota-se na distribuição das faixas etárias que a maioria (60,4%) dos pacientes apresentou idade superior a 70 anos (Figura 1). Quando divididos pelo gênero, nota-se uma maior frequência das mulheres nas faixas etárias mais avançadas (Figura 2). A mediana da duração da internação dos pacientes foi de 8 (5-13) dias.

Em relação à etiologia da insuficiência cardíaca, a miocardiopatia isquêmica foi a mais frequente, seguida da etiologia valvar e hipertensiva (Figura 3). Na população estudada 56,5% apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 37,5% possuíam diabetes mellitus.

Nota-se que na chegada ao hospital, os pacientes não apresentavam alteração significativa da pressão arterial [pressão arterial sistólica 120 (104-134) mmHg, pressão arterial diastólica de 70 (60-80) mmHg] ou da frequência cardíaca [79 (70-92) bpm]. Marcadores laboratoriais associados à hiperativação de eixos neuro-humorais na insuficiência cardíaca mostraram elevação do NT-pro-BNP [7030 (3280 – 15000)] pg/ml, e valores normais de sódio sérico [139(136 – 141mEq/L] e de hemoglobina [12,7 (11,3 – 13,9) g/dL] (tabela 2).

Os Beta-bloqueadores eram utilizados por 488 (67,9%) pacientes no momento da internação, inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da ECA/BRA) por 360 (50,1%) pacientes, espironolactona por 327 (45,5%) pacientes e 44 (6,1%) pacientes utilizavam a associação entre hidralazina e nitratos. A utilização das demais medicações pode ser vista no Figura 4.

Tabela 1. Características clínicas na admissão de pacientes internados por IC

Características clínicas	N(%) / Mediana (IQ₂₅₋₇₅)
Número de pacientes	718
Idade (anos)	73,5 (64-80,5)
Sexo Masculino	516 (71,9)
Feminino	202 (28,1)
Frequência cardíaca (bpm)	79 (70-92)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120 (104 – 134)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79 (70-80)
Peso (Kg)	75 (64,4-87)
Hipertensão arterial sistêmica	406 (56,5%)
Diabetes mellitus	269 (37,5%)
Etiologia	
Isquêmico	455 (63,4%)
Valvar	81 (11,3%)
Idiopática	81 (11,3%)
Hipertensiva	20 (2,8%)
Outras	81 (11,2%)
Ritmo na admissão	
Sinusal	396 (55,2%)
Marcapasso	150 (21%)
Fibrilação atrial	147 (20,5%)
Outros	25 (3,3%)
Medicações	
Beta-bloqueador	488 (67,9%)
Inibidor ECA /BRA/IN	360 (50,1%)
Espironolactona	327 (45,5%)
Hidralazina/Nitrato	44 (6,1%)
Diurético	401 (55,8%)
Duração da internação (dias)	8 (5-13)

N: número de pacientes; IQ: intervalo inter-quartil; ECA: enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina; IN: inibidor de neprilisina

Figura 1: Distribuição da população por faixa etária (anos)

Figura 2: Distribuição da faixa etária conforme o gênero **Figura 3: Distribuição conforme etiologia da insuficiência cardíaca**

Tabela 2: Dados laboratoriais na admissão hospitalar de pacientes internados por IC

Características laboratoriais na admissão	N(%) / mediana (IQR₂₅₋₇₅)
NT-Pro-BNP (pg/ml)	7030 (3280 - 15000)
Sódio (mEq/L)	139 (136 - 141)
Potássio (mEq/L)	4,4 (4 - 4,8)
Uréia (mg/dL)	62 (45 - 88)
Creatinina (mg/dL)	1,34 (1,05 - 1,86)
Hemoglobina (g/dL)	12,7 (11,3 - 13,9)
Clearence de creatinina (mg/dL)	50 (35,8 - 70,4)

N: número de pacientes; IQ: intervalo interquartil; NT-Pro-BNP: fração N-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo B

Figura 4: Uso de medicações na admissão hospitalar

A análise do ritmo cardíaco na admissão mostrou que o ritmo sinusal (396 pacientes, 55,2%), ritmo de marcapasso (150 pacientes, 21%) e fibrilação atrial (147 pacientes, 20,5%) foram os mais encontrados nessa população. Em relação a presença de alterações estruturais no eletrocardiograma, 102 (14,2%) dos pacientes apresentavam a presença de bloqueio de ramo esquerdo.

A análise da morfologia e função cardíaca no primeiro ecocardiograma realizado durante a internação mostrou a presença de fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo [32 (27-38) %] e baixa proporção de pacientes com disfunção do ventrículo direito graduada como moderada ou acentuada (14,5%) (Tabela 3). Os pacientes do sexo feminino apresentaram maiores valores de fração de ejeção (Figura 5). Quando avaliamos a distribuição da fração de ejeção de acordo com a idade, encontramos valores da fração de ejeção mais elevados em pacientes com maior faixa etária (Figura 6).

Quanto aos dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, o marcapasso definitivo estava presente em 211 (29,4%) pacientes, enquanto o ressincronizador e o cardiodesfibrilador implantável apresentaram menor frequência (8,5% e 9,1% respectivamente) (Figura 7).

Tabela 3: Características ecocardiográficas dos pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada

Características ecocardiográficas	N(%) / mediana (IQR₂₅₋₇₅)
Número de pacientes	718
Fração de Ejeção do VE (%)	32 (27-38)
Diâmetro diastólico do VE (mm)	65 (59-70)
Átrio esquerdo (mm)	49 (46-54)
Espessura Septo (mm) do VE	9 (8-10)
Espessura Parede Posterior do VE (mm)	9,75 (8-11)
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	48(39-58)
Insuficiência mitral	
Ausente	9,2
Discreta	43,8
Moderada	32,3
Importante	14,7
Disfunção do ventrículo direito	
Ausente	62,5
Discreta	22,8
Moderada	11,4
Acentuada	3,1
Insuficiência tricúspide	
Ausente	21
Discreta	52
Moderada	20
Acentuada	7

N: número de pacientes; IQ: intervalo interquartil; VE: ventrículo esquerdo

Figura 5: Distribuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de acordo com o gênero

Figura 6: Distribuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de acordo com a faixa etária

Figura 7: Presença de dispositivos

MP: marcapasso, RSC: ressincronizador; CDI: cardiodesfibrilador implantável

4.2 Caracterização da função renal dos pacientes

No momento da internação hospitalar os pacientes apresentavam discreta redução da função renal, marcada por elevação da creatinina [1,34 (1,05-1,86) mg/dL], da ureia [62(45-89) mg/dL] e queda do ritmo de filtração glomerular estimado [50 (35,8 – 70,4) ml/min/1.73m²].

A análise dos pacientes de acordo com o ritmo de filtração glomerular estimado (RFG) no momento da internação hospitalar mostrou que 117 (16,3%) pacientes apresentavam valores inferiores a <30 ml/min/1.73m², 339 (47,2%) valores entre 30 e 60 ml/min/1.73m² e 262 (36,5%) valores superiores ou iguais a 60ml/min/1.73m² (tabela 4). Observamos que o grupo com RFG <30 ml/min/1.73m² era mais idoso [76 (63-83) *versus* 75 (66-82) *versus* 69 (61-79)

anos, respectivamente; p: 0,001] e apresentava uma proporção menor do sexo masculino em relação aos demais (64,1% *versus* 70,5% *versus* 77,1%, respectivamente; p: 0,025). Esse grupo apresentou maior presença de hipertensão arterial sistêmica (68,4% *versus* 55,2% *versus* 53,1% p: 0,01).

Em relação ao tratamento medicamentoso (tabela 5), houve uma menor utilização da Ivabradina no grupo 1 (0,9% *versus* 1,8% *versus* 4,6% p: 0,043) e uma tendência a menor utilização da Espironolactona nos pacientes com RFG < 30 ml/min/1.73m² (39,3% *versus* 49,6% *versus* 42% p:0,07). Não houve alterações significativas na comparação dos grupos em relação as demais medicações.

Tabela 4: variáveis clínicas presentes na admissão hospitalar conforme a função renal

Variáveis	RFG<30	RFG entre 30 e 60	RFG ≥60	P
	N(%) / mediana(IQR ₂₅₋₇₅)	N(%) / mediana(IQR ₂₅₋₇₅)	N(%) / mediana(IQR ₂₅₋₇₅)	
N	117	339	262	
Idade	76 (63-83)	75 (66-82)	69 (61-79)	0,001
Gênero masculino	75 (64,1%)	239(70,5%)	202(77,1%)	0,025
HAS	80(68,4%)	187 (55,2)	139(53,1%)	0,016
DM	49(41,9%)	130(38,3)	90(34,4%)	0,338
Ritmo Sinusal	59(50,4%)	192(56,6%)	149(56,9%)	0,453
Presença de BRE	12(10,3%)	46(13,6%)	40(15,3%)	0,422
PAs (mmHg)	121(105-138)	120(102-133)	119(105-133)	0,807
PAd (mmHg)	70(60-80)	70(60-80)	70(60-80)	0,743
FC (bpm)	78(68-90)	78(70-90)	82(70-95)	0,123
Peso admissão (Kg)	73,1(65,1-84,8)	74,9 (63,9-87)	76(64,4-87,4)	0,574

N: número de pacientes; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melitus; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/1.73m²

Tabela 5: Tratamento medicamentoso no momento da admissão dos pacientes

Variáveis	RFG<30 N (%)	RFG entre 30 e 60 N (%)	RFG≥60 N (%)	P
IECA/BRA	52(44,4%)	175(51,6%)	130(49,6%)	0,408
Beta-bloqueador	79(67,5%)	232(68,4%)	174(66,4%)	0,871
Espironolactona	46 (39,3%)	168(49,6%)	110(42%)	0,07
Hidralazina + Nitrato	12(10,3%)	16(4,7%)	13(51%)	0,068
Diurético	68(58,1%)	193(56,9%)	137(52,3%)	0,428
Anticoagulante	27 (23,1%)	88(26%)	63(24%)	0,775
Amiodarona	21(17,9%)	67(19,9%)	37(14,1%)	0,192
Ivabradina	1(0,9%)	6 (1,8%)	12(4,6%)	0,043
Digoxina	9 (7,7%)	37 (10,9%)	26(9,9%)	0,605

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/1.73m²; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina;

Em relação à morfologia e função cardíaca através do ecocardiograma, não houve diferenças significativas na comparação entre os grupos (tabela 6). Apenas houve uma tendência à presença de maiores valores da fração de ejeção, para pacientes com valores mais baixos de ritmo de filtração glomerular (34% *versus* 33% *versus* 31% p: 0,065).

Tabela 6: variáveis ecocardiográficas conforme a função renal

Variáveis	RFG<30	RFG entre 30 e 60	RFG≥60	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
FEVE	34 (28-39,5)	33 (28-33)	31 (27-37)	0,063
DDVE	64 (59-68,5)	64 (59-70)	65 (58-72)	0,617
AE	50 (47-55)	50 (46-54)	49 (45-54)	0,579
Septo	10 (9-10,5)	10 (8-11)	9 (8-10)	0,095
PP	10(9-11)	10 (8-11)	9 (8-10)	0,068
E/E'	19 (15-21)	19 (15-23)	17 (13-23)	0,496
IM	33(28,2%)	161(47,5%)	111(42,7%)	0,127
PSAP	50 (40-58)	48 (39-58)	47 (38-57)	0,575
IT	33(28,2%)	49(30,4%)	59(22,5%)	0,095
VD	16(13,7%)	49(30,4%)	35(13,4%)	0,708

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/1.73m²; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; AE diâmetro do átrio esquerdo; PP: parede posterior do ventrículo esquerdo; E/E': razão entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral ao Doppler pulsátil convencional e a velocidade diastólica precoce do anel mitral ao Doppler tecidual IM: insuficiência mitral moderada ou importante; IT: insuficiência tricúspide moderada ou importante; VD: disfunção do ventrículo direito moderada ou importante

Em relação aos exames laboratoriais, no grupo com RFG menor que 30 ml/min/1.73m², os pacientes apresentaram maiores valores de troponina (0,06 *versus* 0,04 *versus* 0,03 p= <0,001), BNP na admissão (12000 *versus* 7440 *versus* 5470 p= <0,001) e BNP na alta hospitalar (7470 *versus* 3920 *versus* 3030 p=0,002). Apesar de apresentar uma pior função renal, pacientes do grupo 1 apresentavam menores níveis de potássio em relação aos demais grupos na admissão (4,1 *versus* 4,5 *versus* 4,3 p=0,001) e na alta (4,3 *versus* 4,5 *versus*

4,4 $p = <0,001$). Os pacientes no grupo 1, apresentavam níveis mais baixos da hemoglobina na admissão (11,7 *versus* 12,7 *versus* 13,4 $p < 0,001$) e na alta hospitalar (10,8 *versus* 12,2 *versus* 13 $p = <0,001$) (tabela 7).

Tabela 7: variáveis laboratoriais de acordo com a função renal

Variáveis	RFG<30	RFG entre 30 e 60	RFG≥60	P
	N(%) / mediana (IQR ₂₅₋₇₅)	N(%) / mediana (IQR ₂₅₋₇₅)	N(%) / mediana (IQR ₂₅₋₇₅)	
Troponina (ng/ml)	0,06 (0,03-0,14)	0,04 (0,202-0,07)	0,03 (0,01-0,05)	<0,001
NT-pro-BNP admissão (pg/ml)	12000(4930-20100)	7440(3520-16200)	5470(2645 – 10350)	<0,001
NT-pro-BNP alta (pg/ml)	7470 (3175-9691)	3920 (1940-8685)	3030 (1540 – 6810)	0,002
Sódio admissão (mEq/l)	140 (137-142)	140 (137-142)	138 (135-140)	<0,001
Sódio alta (mEq/l)	138 (136-141)	138 (136-140)	139 (137-140)	0,239
Potássio admissão (mEq/l)	4,1 (4-4,9)	4,5 (4-4,8)	4,3 (3,9–4,6)	0,001
Potássio alta (mEq/l)	4,3 (3,9-4,3)	4,5 (4,1–4,8)	4,4 (4,1–4,7)	<0,001
Creatinina admissão (mg/dl)	2,89 (2,37–3,81)	1,53 (1,33-1,77)	0,96 (0,84-1,09)	0,256
Creatinina alta (mg/dl)	2,44 (1,8–3,69)	1,54 (1,3-1,95)	1,09 (0,91-1,26)	0,002
Ureia admissão (mg/dl)	124 (99-154)	69 (53,7-86,7)	44 (36-56)	<0,001
Ureia alta (mg/dl)	103 (76-134)	74 (54-91)	53(42-65)	<0,001
Hb admissão (g/dl)	11,7 (10,1–13)	12,7 (11,3-13,8)	13,4 (12-14,3)	<0,001
Hb alta (g/dl)	10,8 (9,6-12,5)	12,2 (10,8-13,7)	13 (11,6-14,3)	<0,001

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/1.73m²; NT-pro-BNP: Fração N-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo B; Hb: hemoglobina

4.3 Análise de desfechos clínicos e prognósticos dos pacientes

Estudamos como desfechos clínicos a mortalidade intra-hospitalar, mortalidade em 180 dias após a alta hospitalar e as taxas de reinternação 180 dias após a alta hospitalar. Conforme mostrado na Figura 8, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de (5,7%), havendo um incremento quando analisamos as taxas de mortalidade em 180 dias após a alta hospitalar (13%) (Figura 9). Os pacientes com RFG <30 ml/min/1.73m² permaneceram mais tempo internado (9 *versus* 8 *versus* 8 p: 0,042) e tiveram maior mortalidade intrahospitalar (12% *versus* 5% *versus* 3,8% p: 0,005).

Reinternações foram frequentes na população estudada, sendo que 41,5% dos pacientes apresentaram 3 ou mais reinternações (Figura 10). Entretanto as novas internações ocorreram tardiamente, com 60,9% delas ocorrendo após 60 dias desde a alta (Figura 11 e 12). Ademais pacientes que apresentaram uma reinternação por insuficiência cardíaca descompensada, apresentaram maior risco para internações subsequentes (Figura 13).

Não houve o implante de dispositivos de assistência ventricular de longa permanência durante a internação desses pacientes, assim como não houve transplante cardíaco. No período de 180 dias após a alta, houveram 3 pacientes que realizaram o transplante cardíaco. Outro desfecho secundário avaliado foi a necessidade de terapia de substituição renal. 25 pacientes (3,4%) apresentavam doença renal crônica em uso de terapia dialítica na admissão. Durante a evolução, 18 pacientes (2,5%) evoluíram com a necessidade de alguma forma de terapia dialítica.

Figura 8: Taxas de mortalidade intra-hospitalar e de desfechos em 180 dias

Figura 9: Curva de sobrevida em 180 dias após a alta hospitalar

Figura 10: Número de reinternações na população estudada **Figura 11: Tempo para primeira reinternação em dias**

Figura 12: Curva de sobrevida-livre de reinternação em 180 dias

Figura 13: Probabilidade de nova reinternação após uma internação precedente

4.4 Análise de prognóstico conforme a estimativa da taxa de filtração glomerular

A mortalidade hospitalar dos pacientes foi diferente de acordo com os estratos de ritmo de filtração glomerular (12% *versus* 5% *versus* 3,8%, p: 0,005). Quando analisada em modelo de regressão logística que inclui a idade, fração de ejeção, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, NT-proBNP, sódio sérico, potássio sérico, hemoglobina sérica e uso de medicações com repercussão prognóstica na insuficiência cardíaca e ritmo de filtração glomerular, encontramos que a idade (OR:1,054; IC95% 0,0995 – 1,116, p:0,071), o nível de sódio sérico (OR:0,911; IC95% 0,823 – 1,009, p:0,074) e o ritmo de filtração glomerular (OR: 1,033 IC 95% 1,001 – 1,067 p:0,045) (tabela 8) estiveram independentemente associados ao prognóstico hospitalar.

Tabela 8. Análise por regressão logística binária para a relação entre variáveis clínicas na admissão e a mortalidade intrahospitalar.

Variáveis na admissão	OR	IC 95%	P
Idade (anos)	1,054	(0,995 – 1,116)	0,071
Fração de Ejeção do VE (%)	0,971	(0,882 – 1,069)	0,544
Pressão arterial sistólica(mmHg)	0,993	(0,963 – 1,024)	0,659
Frequência cardíaca (bpm)	1,008	(0,982 – 1,033)	0,559
NT-pro-BNP (pg/ml)	1,000	(1,000 – 1,000)	0,806
Sódio (mEq/L)	0,911	(0,823 – 1,009)	0,074
Potássio(mEq/L)	0,902	(0,448 – 1,816)	0,772
RFG	1,033	(1,001 – 1,067)	0,045
Hemoglobina (mg/dL)	0,865	(0,677 – 1,104)	0,244
Uso de IECA/BRA/INRA	0,958	(0,360 – 2,550)	0,932
Uso de Beta bloqueador	1,151	(0,220 – 6,015)	0,868
Uso de Espironolactona	0,692	(0,184 – 2,611)	0,587

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/1.73m²; E: Ventrículo esquerdo; NT-pro-BNP: Fração N-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo B; RFG: ritmo de filtração glomerular; Hb: hemoglobina; ECA: enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina; IN:inibidor de Neprilisina

A análise do prognóstico após a alta mostrou que a ocorrência de eventos (morte ou nova hospitalização) foi diferente para cada um dos estratos de pacientes (Figura 14). A análise multivariada por modelo de Cox que incluiu idade, fração de ejeção, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, NT pro BNP, sódio sérico, potássio sérico, ritmo de filtração glomerular na admissão, hemoglobina e a utilização das medicações padronizadas no tratamento (IECA/BRA/INRA, betabloqueador e Espironolactona) mostrou que a taxa de filtração glomerular medida no momento da internação hospitalar esteve relacionada de forma independente com a taxa de eventos em 180 dias após a alta (OR: 0,993 IC95% 0,988 – 0,999, p:0,013) (Tabela 9). Além da TFG, a idade (OR:1.021 IC95% 1,010 – 1,033, p:<0,001), a FEVE (OR: 0,976 IC95% 0,960 – 0,993, p: 0,005), a pressão arterial sistólica (OR: 0,993 IC95% 0,987 – 0,998, p: 0,009), frequência cardíaca (OR: 1,033 IC95% 1,000 – 1,005, p: 0,033), hemoglobina (OR: 0,920 IC95% 0,859 – 0,984; p: 0,015) e o uso de Betabloqueador (OR: 0,714 IC95% 0,533 – 0,954; p: 0,023) (tabela 9).

Analisando as variáveis de alta, apenas a hemoglobina (OR: 0,893 IC95% 0,806 – 0,990, p: 0,031) teve relação com a presença de desfechos em 180 dias (tabela 10).

Figura 14: Relação da estimativa da taxa de filtração glomerular e desfechos em 180 dias

Tabela 9. Análise das variáveis clínicas na admissão e o prognóstico (óbito e nova hospitalização em 180 dias) após a alta hospitalar pelo modelo de riscos proporcionais de Cox

Variáveis na admissão	OR	IC 95%	P
Idade (anos)	1,021	(1,010 – 1,033)	<0,001
Fração de Ejeção do VE (%)	0,976	(0,960 – 0,993)	0,005
Pressão arterial sistólica(mmHg)	0,993	(0,987 – 0,998)	0,009
Frequência cardíaca (bpm)	1,003	(1,000 – 1,005)	0,033
NT – pro-BNP (pg/ml)	1,000	(1,000 – 1,000)	0,13
Sódio (mEq/L)	0,974	(0,947 – 1,002)	0,067
Potássio(mEq/L)	0,893	(0,729 – 1,007)	0,204
RFG	0,993	(0,988 – 0,999)	0,013
Hemoglobina (mg/dL)	0,929	(0,859 – 0,934)	0,015
Uso de IECA/BRA/INRA	0,986	(0,767 – 1,266)	0,911
Uso de Beta bloqueador	1,401	(1,048 – 1,875)	0,023
Uso de Espironolactona	1,043	(0,804 – 1,353)	0,753

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/1.73m²; E: Ventrículo esquerdo; NT-pro-BNP : Fração N-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo B; Hb: hemoglobina; ECA: enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina; IN: inibidor de neprilisina

Tabela 10. Análise por modelo de Cox das variáveis clínicas na alta hospitalar e o prognóstico (óbito e nova hospitalização) em 180 dias

Variáveis na alta hospitalar	OR	IC 95%	P
Pressão arterial sistólica(mmHg)	0,991	(0,997 – 1,006)	0,231
Frequência cardíaca (bpm)	1,004	(0,985 – 1,024)	0,687
NT-pro-BNP (pg/ml)	1,000	(1,000 – 1,000)	0,126
Sódio (mEq/L)	0,977	(0,925 – 1,033)	0,417
Potássio(mEq/L)	0,974	(0,634 – 1,497)	0,904
RFG	0,998	(0,993 – 1,003)	0,443
Hemoglobina (mg/dL)	0,893	(0,806 – 0,990)	0,031
Perda ou manutenção do peso (Kg)	1,107	(0,668 – 1,835)	0,693

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/1.73m²; NT-pro-BNP: Fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

A análise da evolução dos valores da taxa de filtração glomerular entre a internação e a alta hospitalar mostrou que não houve diferença significativa no prognóstico em 180 dias (taxa de óbito e nova internação) quando comparados os pacientes em que a taxa de filtração glomerular ficou estável ou melhorou e aqueles em que houve piora da taxa de filtração glomerular (Figura 15). Interessantemente, observamos que a taxa de filtração glomerular melhorou nos pacientes com valores iniciais menores que 30, piorou nos pacientes com

valores iniciais maiores ou iguais a 60 e ficou estáveis nos pacientes com valores intermediários (Figura 16). Estas alterações, entretanto, não se refletiram no prognóstico dos doentes, apenas no grupo com $\text{RFG} > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ houve uma tendência de melhor sobrevida nos pacientes que apresentaram piora no RFG (Figuras 17, 18 e 19).

Figura 15: Curva de sobrevida entre os pacientes que apresentaram melhora no RFG e os que pioraram durante a internação

Figura 16: Figura comparativo da evolução do Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) divididos pelos valores na admissão

Figura 17: Curva de sobrevida entre os pacientes com Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) menor que 30 ml/min/1.73m² que apresentaram melhora ou piora durante a internação

Figura 18: Curva de sobrevida entre os pacientes com Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) entre 30 e 60 ml/min/1.73m² que apresentaram melhora ou piora durante a internação

Figura 19: Curva de sobrevida entre os pacientes com ritmo de filtração glomerular maior ou igual a 60 ml/min/1.73m² que apresentaram melhora na função renal e os que pioraram durante a internação

5. Discussão

No presente estudo avaliamos a influência da função renal e sua evolução durante a internação de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada em um hospital privado e estudamos sua relação com a mortalidade intra-hospitalar e a ocorrência de desfechos em 180 dias. Tomados em conjunto nossos resultados indicam que: o RFG estimado no momento da admissão hospitalar esteve relacionado com a mortalidade intra-hospitalar e também com maior chance da ocorrência de eventos em 180 dias após a alta; entretanto, o RFG medido na alta hospitalar bem como a variação do RFG durante a internação não estiveram relacionados com a ocorrência de eventos em 180 dias após a alta.

Devemos ressaltar que nossa casuística possui peculiaridades que devem ser tomadas em consideração quanto a análise dos nossos resultados. Fundamentalmente, estudamos pacientes provenientes do sistema de saúde suplementar, que no Brasil representam 22,9% dos atendimentos médicos hospitalares e que são pouco estudados de maneira sistemática em nosso meio, em especial no cenário de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Em comparação com pacientes do Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca Descompensada (Estudo BREATH),¹⁹ os nossos pacientes eram mais idosos (73,5 *versus* 64 anos), o sexo masculino era mais prevalente (71,9% *versus* 40%) e a miocardiopatia isquêmica mais frequente (63,4% *versus* 30%); possuíam, entretanto, menor frequência de pacientes com hipertensão arterial sistêmica (56,5% *versus* 70,8%), fibrilação atrial (20,5% *versus* 27,3%) e similar ocorrência de pacientes diabetes mellitus (37,5% *versus*

34%). Nota-se ainda que em nossa casuística encontramos valores mais reduzidos da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (32% *versus* 38%), fato que se justifica por termos incluído apenas pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40%.

Interessantemente, observamos que as características demográficas e clínicas de nossos pacientes se aproximam as de pacientes provenientes de casuísticas norte-americanas e europeias, que relatam idade de 72,4 anos e 70 anos respectivamente, proporção de pacientes do gênero masculino de 48% e 63% , frequência de fibrilação atrial de 31% e 30,3% , de hipertensão arterial 73% e 61,8% e de etiologia isquêmica da insuficiência cardíaca de 57% e 50,7%. Ademais, o valor reportado da fração de ejeção foi de 34,4% e 39,2% respectivamente.^{6,8,54}

Em nossa casuística, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi menor que a do estudo BREATHE (5,7% *versus* 12,6%)¹⁹. A taxa de eventos em 180 dias por nós encontrada foi de mortalidade de 13% e 31% de reinternações nesse período. Em uma casuística de hospital universitário terciário da cidade de São Paulo, foi reportada mortalidade intrahospitalar de 8,8% e de 25% em 180 dias.⁵⁸ No Registro Americano, a mortalidade intra-hospitalar foi de 4,4% e 36% em 1 ano. No registro Europeu, a mortalidade intra-hospitalar foi de 5,5% e a mortalidade em 1 ano foi de 26,7%^{6,8,54}. Portanto, podemos concluir o prognóstico dos nossos pacientes foi similar ao estudo europeu, porém, tivemos limitação na comparação com esses estudos em relação a mortalidade em 1 ano.^{6,8,54} O estudo REPORT-HF⁵⁹, mostrou que as taxas de mortalidades em 180 dias na Europa, América do Norte e na América do Sul e Central foram, respectivamente: 12,6%, 13,5% e 14,1%. Portanto, nosso estudo teve uma

mortalidade próxima a apresentada na Europa e América do Norte e apresenta menores taxas em relação a América Central e do Sul.

Diversos marcadores têm sido utilizados para estimar a função renal de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. O mais frequentemente utilizado é medida da ureia e creatinina que tem como vantagem a validação em grandes casuísticas (ESCORE do ADHERE) e ampla disponibilidade. Apesar de ser um escore para realização a beira leito, as principais limitações dessas técnicas estão relacionadas a sua acurácia reduzida pela utilização de poucas informações como a pressão arterial sistêmica, idade, frequência cardíaca e ureia na admissão⁶⁰.

Em nosso estudo utilizamos como medida da função renal dos pacientes a estimativa do ritmo de filtração glomerular pelo método de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Esta equação $[RFG \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{idade})^{-0.203} \times (0.742 \text{ se mulher}) \times (1.212 \text{ se etnia negra})]$ tem a vantagem de poder estimar melhor a função renal em pacientes idosos e em pacientes com $RFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$; entretanto essa metodologia pode superestimar a função renal em pacientes com $RFG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Outros métodos de estimativa da função taxa de filtração glomerular são a fórmula de Cockcroft-Gault e o CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A fórmula de Cockcroft-Gault $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatinina}) \times 0,85 \text{ (se mulher)}]$ tende a superestimar o RFG, pois não considera a secreção tubular da creatinina, sobrecarga de fluidos e ganho de peso em pacientes obesos³⁵. A fórmula de CKD-EPI apresenta menor viés em pacientes com $RFG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, porém pode subestimar em pacientes obesos mórbidos e superestimar em pacientes abaixo do peso^{38,39}. Recentemente

autores tem proposto a utilização de novos biomarcadores, sendo eles a Lipocaína associada com gelatinase de neutrófilos humanos (NGAL), a Molécula de lesão renal 1 (KIM-1), a Interleucina (IL-18) e a a Cistatina C. A Cistatina C é uma proteína básica não glicosilada presente em todas as células nucleadas. Ela é livremente filtrada, catabolizada e reabsorvida no túbulo proximal do néfron. Não sofre interferência da massa muscular, demonstrando ser uma opção mais precisa do que a creatinina para o cálculo do RFG⁶¹. Contudo, suas limitações estão relacionadas aos custos mais elevados que a creatinina sérica e por sofrer interferência de tireoidopatias, adiposidade e processos inflamatórios^{61,62}.

No estudo encontramos que o RFG na admissão de pacientes internados por IC descompensada esteve relacionado com o aumento no risco de mortalidade intra-hospitalar (OR: 1,033 IC95% 1,001 – 1,067 p: 0,045), particularmente em pacientes com RFG<30ml/min/1.73m² (figura14). O estudo PREDICE⁵⁵, também mostrou que a função renal na admissão é um marcador de mal prognóstico. Em sua análise, podemos verificar que os níveis mais baixos no RFG estiveram relacionados com maiores taxas de mortalidade, chegando a 20,7% em 3 meses nos pacientes com o RFG <30 ml/min/1.73m² (OR:6,91 p: <0,001).

Além disso, o RFG na admissão esteve relacionado com uma maior taxa de eventos em 180dias após a alta. Autores demonstraram que a mortalidade em 12 meses é maior no grupo com RFG <30 ml/min/1.73m² em relação aos pacientes com RFG >90 ml/min/1.73m² (6,6% *versus* 32,8%, p:<0,001)⁵⁵.

Admite-se que nos pacientes com IC inicialmente ocorra manutenção do RFG devido ao aumento compensatório da fração de filtração, porém em

pacientes com IC mais grave, o RFG fica dependente da tríade: fluxo arteriolar aferente, estimulação das vias hormonais e hemodinâmicas^{63,64,65}. Os rins, como uma medida adaptativa à diminuição do fluxo sanguíneo e da perfusão renal, estimulam a ativação do SRAA e do sistema adrenérgico. A angiotensina II causa a constrição da arteríola eferente, gerando o aumento da pressão do capilar glomerular e na filtração⁶⁸. A essas ações tubulares levam à reabsorção de sódio além de secretar potássio e hidrogênio. A angiotensina II pode influenciar a hemodinâmica renal, no processo de filtração glomerular e estimulando a proliferação, fatores que podem ocasionar a esclerose glomerular⁶⁸. Com isso, serve como medida para estabilizar a perfusão de órgãos vitais, expandir o volume sanguíneo e preservar o RFG⁶⁶. Sendo assim, a relação entre a função renal e o prognóstico dos pacientes com IC está fundamentalmente correlacionada à ativação neuro-hormonal.

Neste sentido, um estudo, mostrou que a função renal estava correlacionada significativamente com a ativação neuro-hormonal, principalmente com o ANP N-terminal⁶⁷. Além desse hormônio, a maioria dos outros neuro-hormônios vasoativos estavam relacionados à função renal. A produção dos hormônios peptídeos natriuréticos seria uma medida para equilibrar a retenção de sal e água, porém não são suficientes para resolução desse processo.⁶⁷

A remoção intensiva de volume nos pacientes com IC descompensada, pode ser um motivo adicional para a piora nos valores do RFG. No estudo indicou que a remoção intensiva de volume através do uso de diuréticos resultou em uma piora adicional na creatinina e aumento nos biomarcadores de lesão tubular⁵⁶. Entretanto, o grupo com maior elevação dos biomarcadores, tiveram

maiores taxas de recuperação da função renal em 60 dias e apresentavam menor congestão sistêmica.⁵⁶ Em nosso estudo, a variação de peso no tratamento de pacientes internados por IC descompensada não esteve relacionado a menores taxa de desfechos intra-hospitalares e eventos em 180dias. Metra e col⁷⁰, analisaram 318 pacientes e concluíram que a piora na função renal foi um preditor independente de morte ou reinternação por IC (HR: 1,47; IC 95%, 1,13-1,81; p = 0,024). Um dado interessante é que pacientes com doença renal crônica (p = 0,002) e pacientes que necessitaram de maiores doses de furosemida (p = 0,03) apresentavam maior o risco de eventos⁷⁰.

Além da terapia diurética, o uso de outras terapias pode estar relacionado a alterações no RFG. Rotineiramente, a introdução dos Inibidores da enzima conversora da Angiotensiva, Bloqueador do Receptor da Angiotensina e os antagonistas da Aldosterona podem levar a piora do RFG, sem aumento nas taxas de mortalidade (em pacientes que não apresentem ou desenvolvam contraindicações as medicações)⁵⁷.

Em nosso estudo, a evolução do RFG durante o período de internação não esteve correlacionada com a taxa de eventos em 180dias. Contudo, verificamos a existência de uma tendência entre a piora do RFG na internação com menores taxas de eventos em 180 dias na população com RFG>60 ml/min/1.73m². Na literatura, esse tema é controverso e apresentam dados distintos. Metra e col²⁶ demonstraram em seu estudo que pacientes com piora no RFG porém sem sinais de congestão apresentaram as mesmas taxas de reinternação e óbito pós alta que os pacientes sem alteração no RFG e sem congestão (OR:1,24 IC95% 0,75 – 2,03 p:0,403), porém, em pacientes com alteração no RFG e congestos,

o risco foi elevado (OR: 5,35 IC95% 3 – 9,55 $p < 0,0001$). Todavia, alguns estudos demonstraram resultados opostos aos citados anteriormente.

Autores ⁶⁹ demonstraram que 37% da população estudada apresentou piora na função renal e que dois terços dessa população, melhoraram a função renal antes da alta hospitalar. Dentre as análises, a elevação da creatinina sérica esteve relacionada com maior período de internação (OR:0,37, $p = 0,001$). Quando analisado por Cox, conclui-se que a piora na função renal (transitória ou permanente) foi um preditor independente para desfechos morte ou reinternações (OR:1,74 [1,14–2,68], $p = 0,01$)⁶⁹.

Dado importante em nosso estudo foi o achado de que a avaliação isolada do RFG apresentado na alta hospitalar dos pacientes internados por IC descompensada não mostrou ter uma correlação com a ocorrência de eventos em 180 dias. Tal achado pode estar relacionado ao fato dessa variável sofrer interferências de condições hemodinâmicas, neuro-hormonal, clínicas e medicamentosas e eventualmente o dado isolado não mostra a evolução do quadro.

Em nosso estudo, outras variáveis se mostraram importantes como marcadores de desfechos numa população pouco estudada, os pacientes atendidos na saúde suplementar do Brasil, principalmente em relação aos ocorridos em até 180 dias após a alta. Dados verificados na admissão hospitalar como uma idade mais elevada, níveis mais baixos de algumas variáveis, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão arterial sistólica e Hemoglobina e maiores níveis da frequência cardíaca mostraram ser fatores

independentes para um pior prognóstico dos pacientes no período de 180 dias após a alta.

Implicações clínicas

Nossos dados mostram que a população estudada no serviço de saúde suplementar apresenta um perfil diferente dos pacientes da rede pública. Na população estudada, o ritmo de filtração glomerular na admissão esteve relacionado com a mortalidade intra-hospitalar e a ocorrência de eventos em 180 dias após a alta. Essa informação enfatiza a necessidade na criação de medidas preventivas, realização do diagnóstico precoce e abordagem adequada da Insuficiência Cardíaca. Adotando essas medidas, diminuiríamos o número de pacientes acometidos e a presença de comorbidades associadas a Insuficiência cardíaca, como a disfunção renal.

A evolução do ritmo glomerular durante a internação não esteve relacionada com a presença de maiores taxas de eventos em 180 dias. Esse dado mostra que a alteração renal causada pela terapia diurética agressiva ou as alterações ocasionadas pelo ajuste medicamentoso não influem na taxa de eventos de pacientes durante a internação e em 180 dias após a alta.

Limitações

Determinadas características clínicas e demográficas da nossa população, tais como faixa etária, estrato social, etiologia e fração de ejeção limitam a extrapolação de nossos dados para outras populações. Ademais, por se tratar de estudo baseado em análise de prontuários, a ausência de informações sobre o estado volêmico e hemodinâmico do paciente no momento da admissão não permitem uma avaliação completa de possíveis mecanismos envolvidos na presença de disfunção renal nestas condições.

6. Conclusão

O ritmo de filtração glomerular na admissão dos pacientes internados por descompensação da insuficiência cardíaca está associado a maiores riscos de mortalidade intrahospitalar e na ocorrência de desfechos em 180 dias.

A variação nos valores do ritmo de filtração glomerular durante a internação, não esteve associado ao risco de mortalidade intrahospitalar ou presença de eventos em 180 dias.

Variáveis clínicas como a idade mais elevada, níveis mais baixos da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, da pressão arterial sistólica e hemoglobina e maiores níveis da frequência cardíaca estiveram relacionados de forma independente com o surgimento de desfechos clínicos.

7 . Referências

1. Blair J.E.A, Metra M, et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *European Heart Journal* (2011) 32,2563-2572.
2. Kilgore M, Patel HK, et al. Economic burden of hospitalizations of Medicare beneficiaries with heart failure. *Risk Management and Healthcare Policy* 2017;10 63–70
3. Nieminem MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;112:e 154-235.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17
6. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators.Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16.

7. Gheorghiade M, et al. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll cardiol.*2013;61:301-403.
8. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17
9. Maggioni AP. Epidemiology of heart failure in Europe. *Heart Failure Clin* 11 (2015) 625-635.
10. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: An analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008;156:662-73
11. Greene SJ, Fonarow GC, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.*2015; 12:220-229
12. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, et al. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch intern Med* 2007;167:490-6
13. Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 - Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2008. [citado em 2014 dez 03]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defbase.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
14. Rassi S, et al. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recentes dos sintomas. *Arq. Bras. Cardiol.* Vol 84 no.4 São Paulo Apr. 2005
15. de Campos Lopes CB1, Yamada AT, Araújo F, Pereira Barreto AC, Mansur AJ. Socioeconomic factors in the prognosis of heart failure in a Brazilian cohort. *Int J Cardiol.* 2006 Nov 10;113(2):181-7. Epub 2005 Dec 15.
16. Mosterd A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999;20:447-455
17. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137-1146

18. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol 2009;93(1 supl.1):1-71
19. Albuquerque, Denilson Campos de et al . I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 104, n. 6, p. 433-442, Junho 2015
20. Blair J.E.A, Metra M, et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. European Heart Journal (2011) 32,2563-2572.
21. Cuffe MS, Callif RM, Adamns KFJ, et al. For the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287:1541-7.
22. Bolignano D, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2009;24:3398-403.
23. Metra, M , et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance; European Journal of Heart Failure. 2008;10:188-195.
24. Akhter, MV; Aronson , D; Bitar, F; et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. Am J Cardiol 2004;94:957-60.
25. Cowie MR, Komajda M, et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of prospective Ur Heart J 2006;27:1216-22.
26. Metra M, Davison B, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. Circ Heart Fail. 2012;5:54-62.

27. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265-72.
28. Blair J.E.A, Metra M, et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *European Heart Journal* (2011) 32,2563-2572.
29. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in 2 heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:2-5
30. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Young J, Krumholz HM. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-41.
31. Cominck M, Ishani A. Renal biomarkers of kidney injury in cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Res* 2011; 8:99-105.
32. Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, Harjola VP; FINN-AKVA study group. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:2791-8.
33. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Aug;13(8): 2140-4
34. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol*. 2010 Mar-Apr;23(2):125-32
35. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol*. 2011 Mar; 33(1):74-87.
36. BRITO TNS, ET AL. TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA EM ADULTOS: CARACTERÍSTICAS E LIMITAÇÕES DAS EQUAÇÕES UTILIZADAS. *RBAC*. 2016;48(1):7-12

37. Pontes LB, Antunes YPPV, Bugano DIDG, Karnakis T, Del Giglio A, Kaliks RA. Prevalência de insuficiência renal em pacientes idosos com câncer em um centro de tratamento oncológico. *Einstein*. 2014;12(3):300-3
38. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR: Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*. 2011 May;32(2):75-79.
39. VAN DEN BRAND JA, ET AL. INTRODUCTION OF THE CKD-EPI EQUATION TO ESTIMATE GLOMERULAR FILTRATION RATE IN A CAUCASIAN POPULATION. *NEPHROL DIAL TRANSPLANT*. 2011;26(10):3176-3181 21325352
40. MICHELS WM, ET AL. PERFORMANCE OF THE COCKCROFT-GAULT, MDRD, AND NEW CKD-EPI FORMULAS IN RELATION TO GFR, AGE AND BODY SIZE. *CJASN*. 2010; 5(6) 1003-1009
41. Brunton L, Chabner B, Kollman B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 ed. Nova Iorque: The MacGraw-Hill Companies, Inc, 2011.
42. van Balkom BW, Pisitkun T, Verhaar MC, Knepper MA. Exosomes and the kidney: prospects for diagnosis and therapy of renal diseases. *Kidney Int* 2011 [Epub ahead of print].
43. Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, Harjola VP; FINN-AKVA study group. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:2791-8.
44. McKee PA, Castelli WP, McNamara P, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441-6.
45. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with

- the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiog.* 2005;18:1440-63.
46. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:210-8.
 47. Manthey J, et al. National, regional and global mortality due to alcoholic cardiomyopathy in 2015. *Heart* 2018;104:1663-1669
 48. Bocchi EA, et al. Chronic Chagas Heart Disease Management. *JACC* 2017;70:1510-24
 49. Montera MW, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira De Miocardites e Pericardites. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(4supl.1):1-36
 50. Cunningham FG, et al. Peripartum Caardiomyopathy, *Obstetrics & Gynecology*: January 2019;133:167-179
 51. Fuster V, et al. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;331:1564-1575
 52. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:179-184
 53. Levey AS, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2005;6:2089-2100.
 54. Chioncel O, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute Heart Failure: the Esc Heart Fail. 2019;10:1242-1254
 55. Moron AT, et al. Renal function at admission as a prognostic marker for patients hospitalized for a first episode of heart failure. Results of the PREDICE study. *Rev Clin Esp.* 2019;1751-1762.
 56. Rao VS, et al. Renal effects of intensive Volume Removal in Heart Failure Patients with Preexisting Worsening Renal Function. *Circulation:Heart Failure.* 2019;6 vol 12.
 57. Clark AL, et al. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart* 2019; 105:904-910
 58. Barreto ACP, et al . Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca: índices ainda alarmantes. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008; 91:335-341

59. Tromp J, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and nation level of income and income disparity(REPORT-HF): a cohort study. *Lancet* 2020;8:411-422
60. Lagu T, et al. Validation and Comparison of Seven Mortality Prediction Models for Hospitalized Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002912
61. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):595-603.
62. Fernando S, Polkinghorne KR. Cistatina C: não é apenas um marcador da função renal. *Braz. J. Nephrol*. 2020(42). Vol 1.
63. Ljungman S, Kjeksus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] trial). *Am J Cardiol*. 1992; 70:479–487.
64. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure: relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*. 1990;39(suppl 4):10–21
65. Magri P, Rao MA, Cangianiello S, et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism. *Circulation*. 1998; 98:2849–2854.
66. Packer M. Why do the kidneys release renin in patients with congestive heart failure? A nephrocentric view of converting-enzyme inhibition. *Eur Heart J*. 1990;11(suppl D):44–52
67. Hillege HL, et al. Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;102:203-210
68. Rodrigues CIS. Sistema Renina – Angiotensina-Aldosterona e nefropatias não-diabéticas. *Rev. Bras Hipertens*. 2000;3:275-81
69. Logeart D, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int Jour of Cardiol*. 2008;127:228-232
70. Metra M, et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur Jour oh Heart Fail*. 2014;10:188-195