

Microalbuminúria como Marcador Prognóstico
em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica

Paula de Vilhena Ferradaes

Orientador: Prof. Dr. Humberto Villacorta Júnior

Niterói – RJ
2010

**Microalbuminúria como Marcador Prognóstico em Pacientes com
Insuficiência Cardíaca Crônica**

Paula de Vilhena Ferradaes

Orientador: Prof. Dr. Humberto Villacorta Junior

Dissertação submetida ao corpo docente do curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina

**Niterói - RJ
2010**

F368 Ferradaes, Paula de Vilhena
Microalbuminúria como marcador prognóstico em
pacientes com insuficiência cardíaca crônica /
Paula de Vilhena Ferradaes. - Niterói: [s.n.],
2010.

60f., 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Cardiologia) -
Universidade Federal Fluminense, 2010.

1. Albuminúria. 2. Insuficiência Cardíaca. 3.
Prognóstico. 4. Doenças Cardiovasculares. 5.
Nefropatias. 6. Fatores de Risco. I. Título.

CDD 616.12

Universidade Federal Fluminense

Paula de Vilhena Ferradaes

**Microalbuminúria como Marcador Prognóstico na
Insuficiência Cardíaca Crônica**

Orientador:

Prof. Dr. Humberto Villacorta Júnior

Banca Examinadora

Prof. Dr. Evandro Tinoco Mesquita
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Denílson Campos Albuquerque
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fábio Fernandes
Universidade de São Paulo - INCOR

Niterói
2010

Aos meus queridos pais pelo
constante incentivo à educação.

Agradecimentos

Ao Professor Evandro Tinoco Mesquita, pela oportunidade de ingressar nesta experiência.

Ao meu orientador que, com paciência, foi mais que um guia nesta empreitada, mas um verdadeiro amigo, presente em todos meus momentos. Sou devedora de seus esforços.

Ao Sr. Carlos Henrique, coordenador do Laboratório Antônio Vizella e sua equipe, que gentilmente realizaram os exames de Microalbuminúria.

Aos inúmeros amigos que acompanharam minha trajetória e foram testemunhas do meu sucesso.

Ao Comitê de Ética em Pesquisa, em particular à Dra. Rosângela, que contribuiu para que este estudo pudesse ser mais que uma idéia, uma realidade.

Aos funcionários do Hospital Universitário Antônio Pedro pela sua colaboração.

E fundamentalmente, aos 92 amigos que gentilmente aceitaram fazer parte desta aventura.....

..... meus pacientes. Saudades.

O êxito é conquista de quem se levanta mesmo que caia,

De quem se esforça sem se derrotar

Mesmo que fracasse muitas vezes.

M. Tamiguchi

Sumário

Lista de tabelas	vii
Lista de figuras	viii
Listas de quadros	x
Lista de siglas e abreviaturas	xi
Resumo	xii
Summary	xiv
1. Introdução	1
2. Revisão da Literatura	5
2.1 Insuficiência cardíaca e alterações estruturais	5
2.2 Fatores de risco cardiovascular e Disfunção renal	9
2.3 Albuminúria e Doença Cardiovascular	12
2.4 Albuminúria e Insuficiência Cardíaca	14
2.5 Métodos de avaliação da Albuminúria	17
3. Objetivos	19
4. Casuística e Métodos	20
4.1 Casuística	20
4.1 Caracterização da Insuficiência Cardíaca	21
4.2 Definição de Insuficiência Cardíaca com fração de Ejeção Normal e Reduzida	22
4.3 Determinação da Classe Funcional	23
4.4 Uso de Medicamentos	24
4.5 Avaliação Laboratorial	24
4.6 Dosagem de Albuminúria	25
4.7 Desfechos	25
4.8 Análise Estatística	26
5. Resultados	27
5.1 Prevalência de Albuminúria e sua Relação com as Características Basais	27
5.2 Avaliação Prognóstica	35
6. Discussão	41
7. Conclusões	47
8. Referências Bibliográficas	48
9. Anexos	53

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características Basais dos Pacientes	27
Tabela 2	Uso de medicações	29
Tabela 3	Comparação entre pacientes com e sem microalbuminúria	30
Tabela 4	Comparação das características de pacientes com e sem eventos	36
Tabela 5	Acurácia para diferentes pontos de corte de microalbuminúria	38
Tabela 6	Regressão de Cox para eventos	40

Lista de Figuras

Figura 1	Comparação dos níveis de albuminúria em pacientes com FE<50% e \geq 50%	31
Figura 2	Correlação entre albuminúria e creatinina	32
Figura 3	Correlação entre albuminúria e filtração glomerular estimada	33
Figura 4	Comportamento da albuminúria ao longo do tempo	34
Figura 5	Albuminúria segundo evento	35
Figura 6	Curva ROC da albuminúria para evento	37
Figura 7	Curva de Kaplan Méier estratificada por albuminúria \geq 35mg/L	39

Lista de Quadros

Quadro 1	Valores de Albuminúria no diagnóstico de Nefropatia	18
Quadro 2	Critérios de Framingham para diagnóstico de IC	21

Lista de Siglas e Abreviaturas

AVC	Acidente Vascular Encefálico
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
BRA	Bloqueador Receptor de Angiotensina
BUN	Blood Urea Nitrogen
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FNT α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
DM	Diabetes Mellitus
DAC	Doença Arterial Coronariana
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
HDL	High Density Lipoprotein (Colesterol de Alta Densidade)
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEN	Insuficiência Cardíaca com Função Ventricular Normal
ICFER	Insuficiência Cardíaca com Função Ventricular Reduzida
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
INR	Normalized International Ratio
LDL	Low Density Lipoprotein (Colesterol de Baixa Densidade)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NYHA	New York Heart Association
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
TFG	Taxa Filtração Glomerular
UAC	Urinary Albumin
UACR	Urinary Albumin Creatinine Ratio

Resumo

Ferradaes, P.V. **Microalbuminúria como Marcador Prognóstico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica.** Rio de Janeiro, 2010. xx p. Tese (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense

Fundamentos: Microalbuminúria tem sido descrita como um fator de risco para doenças cardiovascular e renal progressiva. Pouco se sabe à respeito de sua prevalência e valor prognóstico em pacientes insuficiência cardíaca estabelecida (IC).

Objetivos: Estudo da prevalência e valor prognóstico da dosagem de microalbuminúria em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Métodos: De junho de 2007 a setembro de 2009, 92 pacientes com IC crônica foram acompanhados prospectivamente. A idade média era de $63,7\% \pm 12,2$ e 37 (40,7%) eram homens. A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) era de $52,6 \pm 17,5\%$ e 52 pacientes (56,5%) tinham IC com fração de ejeção normal ($FE \geq 50\%$). Pacientes sob hemodiálise foram excluídos. A concentração de albumina urinária foi determinada através da coleta matinal de amostra de urina e níveis de microalbuminúria foram definidos como valores entre 20-200 mg/L. Foram considerados como eventos a combinação dos desfechos hospitalização por descompensação da IC, visitas à sala de Emergência por IC ou morte de origem cardíaca no seguimento médio de $11 \pm 6,1$ meses. A relação da excreção urinária de albumina e eventos cardíacos foi avaliada através da análise de regressão de Cox.

Resultados: 38 pacientes (41,3%) tinham microalbuminúria e nenhum apresentou proteinúria. A mediana e a variação dos menores e maiores valores de excreção urinária de albumina na população como um todo foi 20,9, 0,83 e 137,8mg/L respectivamente. Pacientes com microalbuminúria tinham menor FE em relação ao resto do grupo ($36,7 \pm 12,4\%$ vs $45,2 \pm 8,2\%$, $p=0,042$), mas não foram observadas diferenças nas taxas de hipertensão e diabetes mellitus. 27 pacientes (29,3%) desenvolveram eventos durante o acompanhamento. Albuminúria foi maior em pacientes com eventos cardíacos (média 59,8 vs 18mg/L, $p=0,0005$). Foi estabelecido um corte de 35mg/L de microalbuminúria a partir da análise da curva de ROC, com uma sensibilidade de 59,3 e especificidade de 89,5 (AUC =0,74). A sobrevida livre de eventos foi menor nos pacientes com microalbuminúria ≥ 35 mg/L comparada a valores inferiores ($p=0,0001$). Variáveis independentes foram relacionadas aos eventos cardíacos em pacientes com microalbuminúria ($p<0,0001$, hazard ratio=1.02, 95% IC=1.01 a 1.03 por aumento em 1UI na taxa de microalbuminúria) e infarto do miocárdio prévio ($p=0,025$, hazard ratio=3,11, 95% IC=1,15 a 8,41).

Conclusão: A microalbuminúria é um poderoso marcador prognóstico para pacientes com IC crônica.

Summary

Ferradaes, P.V. **Microalbuminuria is an independent prognostic marker in patients with established heart failure.** Rio de Janeiro 2010 xpages. Dissertation (Master's degree) - Medical School, UFF

Background: Microalbuminuria has been described as a risk factor for progressive cardiovascular and renal diseases. Little is known about its prevalence and prognostic value in patients (pts) with established heart failure (HF).

Objectives: To determine the prevalence and prognostic value of microalbuminuria in patents with chronic heart failure.

Methods: From June 2007 through September 2009, 92 patients with chronic HF were prospectively included. Mean age was 63.7 ± 12.2 and 37 (40.7%) were male. Mean left ventricle ejection fraction (LVEF) was $52.6 \pm 17.5\%$ and 52 (56.5%) had HF with normal ejection fraction (LVEF > 50%). Pts under dialysis were excluded. Urinary albumin concentration (UAC) was determined in first morning spot sample of urine and microalbuminuria was defined as UAC 20-200 mg/L. Cardiac events were considered as a combined endpoint of HF hospitalizations, emergency department visits for HF or cardiac deaths, in a mean follow-up of 11 ± 6.1 months. The relation of UAC and cardiac events was evaluated with Cox proportional hazard model.

Results: Thirty eight (41.3%) pts had microalbuminuria and no patient had overt albuminuria. Median, lowest, and highest values of UAC in the population as a whole were 20.9, 0.83, and 137.8, respectively. Pts with microalbuminuria had lower LVEF than the rest of the subjects ($36.7 \pm 12.4\%$ vs $45.2 \pm 8.2\%$, $p=0.042$), but no differences in rates of hypertension or diabetes mellitus were observed. Twenty seven (29.3%) pts had an event during the follow-up. UAC was higher in patients with events (median 59.8 vs 18 mg/L, $p=0.0005$). Using Receiver Operating Characteristic Curve, a cutpoint of 35 mg/L had sensitivity of 59.3 and specificity of 89.5 (AUC=0.74). Event-free survival was lower in pts with UAC ≥ 35 mg/L as compared with UAC < 35 mg/L ($p < 0.0001$). Variables independent related to cardiac events were UAC ($p < 0.0001$, hazard ratio=1.02, 95% CI=1.01 to 1.03 per 1-U increase of UAC), and previous myocardial infarction ($p=0.025$, hazard ratio 3.11, 95% IC=1.15 to 8.41).

Conclusion: Microalbuminuria is a powerful prognostic marker in pts with chronic HF.

Introdução

1.Introdução

A doença cardiovascular responde hoje por cerca de 5 milhões de casos nos Estados Unidos. A cada ano 550 000 novos casos são diagnosticados e 1 milhão de pacientes são hospitalizados. Estima-se que são gastos, entre custos diretos e indiretos com cuidados à saúde, cerca de \$ 29 bilhões por ano. Esse total ainda não é suficiente para modificar a taxa de mortalidade anual que varia entre 5 a 75%. A prevalência aumenta dramaticamente com a idade, ocorrendo em 1 a 2% dos indivíduos na faixa entre 50 a 59 anos e 10% com mais de 75 anos¹.

Sabidamente a Insuficiência Cardíaca (IC) confere a maior causa de casos de internação hospitalar. Dados brasileiros refletem essa realidade mundial. Para ambos os sexos, as doenças do aparelho circulatório respondem por 31,8% do total de óbitos e 10% dos casos de internações². Analisando retrospectivamente, a insuficiência cardíaca constitui o problema do século XX. Dados revelam que a síndrome despertou a partir de 1940 em cidades sob desenvolvimento ativo, como São Paulo. O fenômeno da industrialização e urbanização permitiu a incorporação de recursos que não só possibilitaram desenvolvimento de tecnologia para diagnóstico e tratamento dessa patologia como um aumento na captação de dados, promovendo melhorias no preenchimento de atestados de óbitos e estatísticas de saúde assim como redução das causas mal definidas. Essa qualidade na geração de informação é traduzida no estudo de Lessa³, realizado entre os anos de 1950 e 1988, acerca da tendência de mortalidade no país por doença cardiovascular. Observam-se mortalidades proporcionais mais elevadas nas capitais da região Sul e Sudeste, entretanto o maior crescimento desse indicador foi observado nas regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste⁴. Já a partir de 1984 ocorre um declínio dessas taxas, equivalente ao fenômeno mundial. Estudo realizado por Oliveira e cols nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul

no período de 1980 a 1999 confirma essa tendência e aponta a necessidade de adoção de estratégias para minimizar os efeitos da desigualdade social e melhoria das condições de vida na tentativa de reduzir a morbimortalidade cardiovascular⁵.

O Estudo Framingham realizado em Massachusetts (EUA) representa o principal estudo que definiu a doença cardiovascular a partir do entendimento dos fatores de risco cardiovasculares. Em 1948, 5209 pacientes entre homens e mulheres foram selecionados⁶. Seu acompanhamento ao longo do período promoveu o entendimento da geração da doença cardiovascular em saudáveis e sua evolução em pacientes com doença manifesta. Hoje, em sua terceira fase, os netos da geração de 1948 são monitorados e sua contribuição genética já é a base do momento.

Essa ambiciosa iniciativa definiu os fatores de risco para cardiopatias. Idade, Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE), Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Diabete Mellitus (DM), Doença Arterial Coronariana (DAC), Doença Valvar, Índice de Massa Corpórea (IMC), Cardiomegalia, Tabagismo e Capacidade Vital constituíram os primeiros componentes associados ao aumento da probabilidade de risco de doença cardiovascular, em particular, a Insuficiência Cardíaca⁷.

Este foi o marco do entendimento de que a doença cardiovascular é multifatorial e não apenas o resultado isolado do fenômeno aterosclerose.

A primeira coorte do estudo demonstrou a forte associação entre idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial, hiperglicemia e aumento dos níveis de Colesterol total e Colesterol de baixa densidade (LDL) e doença cardiovascular. Redução de colesterol de alta densidade (HDL) e obesidade se somaram à essa lista, ausente entre outras coortes.

Já em 1991, com a redução do tabagismo e maior controle dos níveis de pressão arterial, ficou em evidência o papel do colesterol na promoção da doença cardiovascular.

Esse estudo transversal foi grande não em sua conclusão, mas na definição de que a doença cardiovascular está intimamente envolvida com a necessidade de uma Cardiologia Preventiva para mudar seu paradigma.

Transportando para nossa realidade, o Estudo “Avaliação dos Fatores de Risco para Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil” (AFIRMAR) foi o exemplo brasileiro que associou fatores de risco convencionais com o primeiro Infarto Agudo do Miocárdio⁸. O tabagismo foi um dos principais fatores de risco, com prevalência quase 6 vezes maior nos casos em relação aos controles. História familiar também conferiu chance aumentada para eventos coronarianos, com risco na ordem de 2,33. Em relação aos outros fatores não houve diferença significativa em relação ao modelo mundial.

Características sócio demográficas, renda familiar e nível de escolaridade são outros fatores que somam risco para a realidade brasileira.

Entretanto, no que concerne a mudanças de política de saúde o Estudo Framingham promoveu a redução dos coeficientes de mortalidade em 59% no período de 1950 a 1999. No Brasil esses resultados ainda são incertos.

Vários estudos ainda são necessários para identificar grupos sob maior risco de eventos cardiovasculares. Hoje a Cardiologia assume um papel molecular, com a postulação de novos marcadores inflamatórios e neurohumorais e predição de escores clínicos. É preciso que o Brasil assuma novas perspectivas para um velho problema.

Aliado à análise preventiva está também o mérito prognóstico da doença. Novos métodos são cada vez mais estudados no intuito de cada vez mais se diagnosticar precocemente a síndrome. É sabido que a doença cardíaca assume repercussão sobre outros sistemas. Com base nisso cada vez mais entende-se a injúria renal como agregada à injúria cardíaca. A albuminúria surge neste contexto como marcador renal prognóstico de doença cardiovascular. A albuminúria foi descrita há cerca de 30 anos por Harry Keen que verificou

que seus níveis de excreção conferiam um dado importante na história natural da nefropatia incipiente, em particular no diabetes⁹. Vários estudos demonstram que a albuminúria é considerada como fator preditivo de desenvolvimento de insuficiência renal crônica e mortalidade cardiovascular, principalmente para o grupo de diabéticos e hipertensos. A prevalência de albuminúria está em torno de 25% nos doentes com hipertensão arterial, 13% nos diabéticos tipo I e 25% nos diabéticos tipo II.

Transportando esses resultados para a realidade da IC, vários outros estudos também demonstram a elevada frequência da albuminúria em pacientes com IC. A exemplo do estudo CHARM¹⁰ cerca de 30% dos pacientes incluídos no ensaio apresentavam microalbuminúria e 11% macroalbuminúria. A etiologia da albuminúria na IC parece ser mais complexa e multifatorial. Disfunção endotelial e alterações na hemodinâmica glomerular e tubular do néfron explicam mas ainda não justificam todo o vácuo em seu entendimento.

Outro aspecto interessante em relação à albuminúria vincula-se ao tratamento que poderia retardar o processo de agressão renal.

O objeto deste estudo é a análise deste marcador e seu envolvimento sobre o prognóstico em pacientes cardiopatas.

Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

2.1 Insuficiência Cardíaca e alterações estruturais

A Síndrome da Insuficiência Cardíaca (IC) representa o somatório de sinais e sintomas clínicos, resultado do prejuízo circulatório ou da inabilidade dos sistemas neurohumorais de manter mecanismos adaptativos em resposta à disfunção. A Doença Arterial Coronariana e a Hipertensão Arterial respondem pela maioria dos casos de IC no mundo moderno. Já a doença valvar cardíaca, febre reumática e estado nutricional não são mais relevantes nas taxas de incidência da doença.

Cerca de 20% dos pacientes vítimas de Infarto Agudo do Miocárdio desenvolvem IC em 5 a 6 anos. Em séries de pacientes hospitalizados, essa proporção aumenta para os casos que evoluem com dilatação ventricular esquerda em até 4 semanas do evento. Alterações eletrocardiográficas sugestivas de HVE conferem um aumento em 15 vezes no desenvolvimento de IC⁷.

Diabetes Mellitus aparece como um poderoso fator de risco, entretanto mais impactante para mulheres que para homens. Resultado das alterações estruturais e funcionais que a doença promove no miocárdio. As doenças cardiovasculares representam cerca de 65% da causa de mortes em pacientes com diabetes. Quando estes pacientes tornam-se clinicamente manifestos, são atingidos por um pior prognóstico em relação àqueles sem diabetes. Por essa razão o DM representa um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares¹¹.

O DM promove a doença cardiovascular por várias ações, entre elas a geração da aterosclerose que desencadeia a síndrome isquêmica coronariana, miocardiopatia diabética e a doença arterial microvascular, cujo resultado é a nefro e retinopatias. Em conjunto, obesidade, inatividade física, sexo, idade, dislipidemia, HAS e estados prótrombótico somam

fatores que, agregados ao DM, são fortes predisponentes para eventos cardiovasculares - Infarto Agudo do Miocárdio e Acidente Vascular Encefálico.

Mais uma vez, o estudo Framingham declarou que a HAS responde por uma das principais contribuições para a IC, podendo corresponder a 70% dos casos⁷. Talvez, muitos pacientes tenham sido erroneamente classificados etiologicamente em razão da frequente associação entre hipertensão e doença coronariana.

As alterações estruturais miocárdicas promovidas pela HAS, em particular a hipertrofia ventricular, já foi também tema de análise. Não apenas a hipertrofia ventricular aumenta o risco de eventos bem como interfere no prognóstico. Alterações no remodelamento miocárdico, resultado de ativação neurohumoral anormal, promovem variações na estrutura e na funcionalidade. Essa condição é responsável pelas classificações Diastólica e Sistólica, que emergem na atualidade com novos conceitos sobre diagnóstico e prognóstico e nova denominação, com Função Preservada e com Disfunção Sistólica.

Estudamos a contratilidade miocárdica a partir da Ecocardiografia, já que métodos clínicos não nos distinguem as duas entidades. Sobre essas categorias está a medida da Fração de Ejeção (FE) que distingue as duas síndromes tão heterogêneas. Sobre os pacientes com disfunção sistólica, ou seja com $FE \leq 40\%$, os estudos demonstraram a clara associação entre maior mortalidade, maior causa de readmissões hospitalares por descompensação cardiovascular e associação com os componentes isquêmico e idiopático. Entretanto para aqueles pacientes com sinais e sintomas de IC e com FE preservada muitas dúvidas ainda estão a ser respondidas.

Um estudo realizado na cidade de Olmsted, Minnessota selecionou 1063 pacientes com diagnóstico de IC no período de 1979 a 2002¹². A maioria tinha diagnóstico prévio de HAS. 45% dos indivíduos apresentava IC com função ventricular preservada ($FE > 50\%$), 16% desses apresentavam antecedentes de isquemia coronariana comparado a 28% do grupo com

disfunção ventricular (FE<50%). Após um seguimento de 4,3 anos, 57% dos óbitos foram de origem cardiovascular. Para os de causa não cardiovascular a maioria eram decorrentes de doença pulmonar (28%) e câncer (25%).

Entre os pacientes com FE preservada, a maior causa de mortes foi atribuída a causas não cardiovasculares. Em contraste, àqueles com FE reduzida tiveram um maior número de óbitos por doença coronariana (43%) contra 36% de causas não cardiovasculares. Idade avançada, sexo feminino, diabetes mellitus, tabagismo e doença renal crônica foram associados com aumento do risco de mortalidade. Em particular, a doença renal correspondeu a um aumento em 2x do risco de mortalidade cardiovascular e para todas as causas¹⁰.

Uma metanálise de 12 estudos publicados desde janeiro de 2000 com uma população heterogênea demonstrou que pacientes com IC com função ventricular preservada tinham menos antecedentes de hospitalização, o predomínio era de mulheres e a faixa etária era mais velha, embora a associação entre idade e função ventricular fosse menos forte quanto o sexo feminino e função. Sintomas de dispnéia, ortopnéia, turgência de jugular, edema de membros inferiores e estertores pulmonares era igual para as divisões. A exceção ficava para B3 que era menos freqüente para aqueles com FE preservada¹³.

Infarto do miocárdio e outras variedades de doença cardiovascular como doença arterial periférica e cerebrovascular também foram menos prevalentes para o grupo com FE preservada.

A doença hipertensiva respondeu pela maioria das causas de IC com função preservada. Hipertensão demonstra ser a principal etiologia em 1/3 dos japoneses, mas só atinge 16% dos brancos americanos.

Não houve diferença entre os grupos para a presença de doença renal crônica, embora acredite-se que a disfunção ventricular contribua muito mais para o prejuízo da função renal.

Diabetes mellitus também é comum para os grupos com função preservada e com disfunção. Entretanto para o estudo Strong Heart^{14,15} esta comorbidade foi mais prevalente nos pacientes com função ventricular preservada.

Já a Fibrilação Atrial foi mais comum entre aqueles com função preservada. Para o estudo IN – CHF¹⁶, 16% dos pacientes com $FE \leq 45\%$ tinham a arritmia comparado com 25% dos pacientes com $FE > 45\%$. Supõe-se que a Fibrilação Atrial seja uma causa primária para o comprometimento diastólico.

Com relação ao prognóstico entre esses 2 modelos o estudo Olmsted demonstrou que dos pacientes com disfunção ventricular 10% nunca foram hospitalizados, 41% apenas uma vez e 49% mais de duas vezes por descompensação cardíaca em mais de 5 anos¹².

A IC com função ventricular preservada carrega consigo uma menor taxa de mortalidade cardiovascular, mas não necessariamente para todas as causas, visto que esses pacientes atingem faixas etárias mais avançadas e são mais susceptíveis a outras comorbidades.

Não só em relação ao diagnóstico e prognóstico se diferencia a IC com função preservada do modelo com disfunção sistólica. Até mesmo o tratamento revela diferenças. É o que revela o estudo IMPROVEMENT^{17,18} envolvendo 11062 indivíduos com suspeita ou confirmação de IC e 1363 médicos, na Europa e países vizinhos. Foram realizadas entrevistas entre médicos em nível ambulatorial para avaliação do conhecimento sobre o manejo da IC. Na maioria dos países mais de 90% dos médicos incluem o Eletrocardiograma na investigação dos casos suspeitos. Apenas 10% dos médicos noruegueses e 19% dos poloneses admitiram o uso do Ecocardiograma na avaliação dos casos suspeitos de IC contra 65% dos belgas e 73% dos franceses. Já em relação às opções terapêuticas, 90% dos médicos reconhecem os benefícios do uso dos Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA). Dois terços dos pacientes fazem uso da medicação. Entretanto as doses não

correspondiam à metade do recomendado pelas diretrizes. Já em relação aos beta bloqueadores, apenas 1/3 dos pacientes recebiam a medicação. Apenas 50% dos pacientes recebiam a associação beta bloqueador e IECA. Pacientes com mais de 75 anos e com antecedentes de ataque isquêmico cerebral e doença vascular periférica tinham a combinação descontinuada do tratamento. Para o grupo com disfunção sistólica e sob uso de diuréticos apenas 20% recebiam beta bloqueadores.

Este estudo revela claramente uma dificuldade dos profissionais em diferenciar os tipos de IC.

2.2 Fatores de Risco Cardiovascular e Disfunção Renal

Hipertensão arterial e diabetes são os principais elementos envolvidos na disfunção renal, a qual é um poderoso fator de risco cardiovascular. O aumento na incidência dessas comorbidades promoveu um incremento no número de doentes renais, que por sua vez demonstram maior predição para eventos cardiovasculares. Entretanto, na prática clínica atual, a doença renal e sua associação com a doença cardiovascular é subentendida, por isso sua avaliação precoce é pouco utilizada.

Atualmente são descritos cerca de 19,1 milhões de norte americanos como portadores de algum grau de disfunção renal e a metade encontra-se nos estágios 1 ou 2 de disfunção¹⁹.

Cerca de 50% dos portadores de cardiopatia apresentam comprometimento renal. Estima-se que a maior parte desses pacientes venha a falecer antes da falência renal e necessidade de método substitutivo. A maior causa de óbito é por doença cardiovascular do que a insuficiência renal propriamente dita.

Em princípio acreditava-se que a uremia conferia papel direto no desenvolvimento da doença cardiovascular. Foi o resultado de estudos que demonstraram maior prevalência de

doença coronariana em pacientes sob hemodiálise comparados à população geral na mesma faixa etária. Outra evidência deste momento foi a associação da creatinina com aumento em duas vezes nas taxas de eventos coronarianos.

O significado prognóstico da elevação da creatinina não é uniforme em todos estratos populacionais. A redução da filtração glomerular mostrou-se fator de risco moderado entre indivíduos de baixo risco cardiovascular e cresce em valor preditivo entre subgrupos populacionais de maior risco: idosos, hipertensos, diabéticos, portadores de doença vascular periférica e insuficiência cardíaca. Níveis inferiores a $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ estão associados à doença renal, entretanto não captam doença em estágio inicial. Esse risco parece aumentar para níveis inferiores a $75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pelas atuais hipóteses.

Uma das formas de avaliação da filtração glomerular é realizada a partir do cálculo através da fórmula do MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)^{20,21}. A partir desta, razoável e eficaz estimativa é alcançada em pacientes com IC avançada.

Estudo realizado pelo grupo canadense Alberta Kidney Disease Network²² avaliou os 5 estágios da doença renal baseado no cálculo da filtração glomerular usando a fórmula do MDRD e na estimativa da proteinúria pelo método do dipstick. A gradação da disfunção renal feita classificou os níveis em $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, 45 a $59,9 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, 30 a $44,9 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e 15 a $29,9 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ para níveis de filtração glomerular.

Para cada nível de filtração glomerular houve uma variação no risco de eventos como morte, infarto do miocárdio, deterioração renal e hemodiálise para quem tinha os piores níveis de proteinúria. O risco de morte foi duas vezes maior para quem tinha proteinúria acima de 2000 mg/g e filtração glomerular na ordem de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Entre pacientes com filtração na faixa entre 45 a $59,9 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e proteinúria importante as taxas de mortalidade, infarto do miocárdio e hemodiálise foram de 21,5, 11,2 e 27,9 respectivamente.

A partir dos resultados, a análise demonstrou que o prognóstico associado a um dado nível de filtração glomerular varia substancialmente baseado na presença e gravidade da proteinúria. Na realidade, pacientes com proteinúria importante mas sem níveis reduzidos de filtração glomerular demonstraram piores resultados do que aqueles com redução moderada da filtração e sem proteinúria. Estes resultados são importantes uma vez que as diretrizes apenas recomendam a avaliação da função renal por meio da filtração glomerular, desprezando as taxas de proteinúria.

Já o grupo de Klein e cols demonstrou a partir de análise retrospectiva que o nível de função renal em pacientes com disfunção sistólica e deterioração cardíaca é um importante preditor de reinternação por eventos cardiovasculares e morte até 60 dias pós alta hospitalar²³. A função renal era avaliada na admissão hospitalar a partir da dosagem de Uréia Nitrogenada (BUN) e a filtração glomerular estimada através do cálculo do MDRD. A análise revelou que o valor de BUN no momento da admissão e sua variação durante internação hospitalar foi um melhor preditor de morte e reinternação em 60 dias se comparado ao MDRD. Em razão da Uréia Nitrogenada sofrer variação com a ingestão protéica, catabolismo e reabsorção tubular de uréia, este não se estabeleceu como um bom marcador de função renal se comparado ao MDRD.

Por toda esta análise, fatores de risco tradicionais e não tradicionais cada vez mais revelam papel importante na patogênese da doença cardiovascular nos pacientes renais crônicos.

2.3 Albuminúria e Doença Cardiovascular

A presença de proteína na urina (albuminúria), mesmo que em pequena quantidade, representa não apenas risco renal incipiente como também risco para doença cardiovascular e morte.

A prevalência de albuminúria na população geral corresponde a 6 a 8 %, enquanto que para pacientes com hipertensão e diabete essa taxa aumenta para 10 a 15% e 15 a 20% respectivamente^{24,25}. Entretanto a literatura ainda é incerta em responder a etiologia.

É provável que a relação microalbuminúria e doença cardiovascular seja o resultado do desequilíbrio entre homeostase alterada do sistema de coagulação, aumento da permeabilidade vascular e resposta inflamatória exacerbada, promovendo o fenômeno da aterosclerose. Entretanto a aterosclerose não responde unicamente pela microalbuminúria já que sua eliminação também pode estar aumentada em indivíduos sadios em 5 a 7% dos casos, sem uma explicação definida.

Existe também uma clara associação entre resistência insulínica e microalbuminúria no subgrupo dos pacientes com PA normal.

A exemplo dos pacientes com resistência insulínica que desenvolvem intolerância à glicose bem antes do aparecimento de níveis plasmáticos aumentados de glicose, o paciente evolui com aumento da excreção de albuminúria sem propriamente ter doença renal declarada. Ou seja, a resistência insulínica pode ser a ponte, um marcador precoce para outras doenças²⁶.

Há uma correlação entre disfunção endotelial e microalbuminúria, sugerindo uma relação causal em que a microalbuminúria refletiria a disfunção renal expressa no glomérulo. O mecanismo de ação pode estar na hiperinsulinemia, que resulta em hipertensão glomerular e

hiperfiltração, o que promoveria aumento da filtração, quebra da barreira glomerular e aumento da excreção de albumina ²⁷.

É recente o interesse da associação entre albuminúria e doença cardiovascular. Rachmani e cols²⁸ observaram que o risco de doença cardiovascular aumentou em 10 vezes com o aumento da eliminação de albumina de 10 para 30 mg/dL em diabéticos. Níveis de albuminúria inferiores a 30mg/dL já são também relacionados à aumento do risco para eventos cardiovasculares.

Recentemente métodos para detecção de albumina na urina estão disponíveis, o que permitiu não somente sua detecção em pacientes de alto como baixo risco. Estudos como HUNT²⁹ e PREVEND³⁰ são exemplos.

Hillege e cols, em análise ao estudo PREVEND³⁰, estendeu essa associação para a população em geral, definindo um aumento do risco para níveis ainda menores, o que foi confirmado pelo estudo HOPE³¹, que associou aumento de eventos cardiovasculares para aumento da taxa de albuminúria a partir de 4.4mg/dL.

O estudo PREVEND³⁰ foi o primeiro a demonstrar que aumentos na excreção de albumina urinária relacionam-se a aumento do risco para causas cardiovasculares. Uma associação entre mortalidade por todas as causas também foi demonstrada, mas numa proporção menor. Discussão levantada foi se albuminúria e mortalidade estão associados a outros preditores de mortalidade, como DM, HAS, disfunção renal, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, tabagismo e outros marcadores de eventos agudos. Mesmo após ajuste para esses fatores, a albuminúria manteve-se como um preditor forte sugerindo associação com mortalidade.

Níveis baixos de albuminúria estão associados com inflamação, hipertrigliceridemia e hipertrofia ventricular, embora esta ainda não seja uma tendência confirmada por todos estudos²⁹.

Já o estudo MAGIC³² avalia a proporção de eventos cardiovasculares fatais ou não em pacientes com baixo risco cardiovascular. A exemplo de coortes com pacientes sob maior risco, constatou-se que a albuminúria e queda da taxa de filtração glomerular ou a ocorrência de ambas confirmaram uma forte associação com eventos cardiovasculares desfavoráveis. Isso revela que tanto albuminúria quanto cálculo da filtração glomerular se complementam em seu poder de análise.

A redução da microalbuminúria está relacionada à redução do risco cardiovascular. É o que foi demonstrado pelo Estudo LIFE³³.

O estudo HOPE³¹ é um exemplo de ensaio clínico randomizado em que IECA foi oferecido à pacientes diabéticos. O acompanhamento de 1 ano revelou que o grupo sob alto risco que recebeu Ramipril apresentou redução de 16% para o risco de infarto do miocárdio, isquemia cerebral e morte de origem cardiovascular se comparado ao grupo placebo. Essa redução seguiu em 26% em 2 anos e se manteve com cada ano do seguimento. O subgrupo MICRO HOPE³¹ acompanhou o resultado da intervenção sobre a nefropatia. Cerca de 7% dos pacientes sob uso do Ramipril desenvolveram dano renal comparado a 8% do grupo controle. Ramipril reduziu o risco de nefropatia tanto para pacientes que apresentavam ou não microalbuminúria em condições basais. São necessários cerca de 15 pacientes sob alto risco para prevenir eventos cardiovasculares com o uso por 4-5 anos (NNT). Por todas essas considerações que o uso do IECA Ramipril se consolidou na prática clínica como um agente na prevenção de eventos cardiovasculares a partir de sua ação sobre a parede arterial.

2.4 Albuminúria e Insuficiência Cardíaca

É cada vez mais crescente a importância da filtração glomerular na IC do ponto de vista prognóstico. Entretanto a medida da filtração pode não detectar estágios precoces de disfunção renal. A albuminúria muitas vezes representa a única estimativa de dano renal.

Albuminúria pode conduzir à IC por mecanismos diversos, incluindo patologia cardíaca, resistência insulínica/diabete e hipertensão.

Bahrami e cols³⁴ no estudo MESA observaram que pacientes com FE baixa estão sob maior risco de desenvolver IC manifesta. Esta observação foi suportada pela avaliação de Liu e cols.³⁵ que demonstraram associação entre função preservada/disfunção sistólica e microalbuminúria. .

Wal e cols³⁶ demonstraram que em pacientes com IC avançada e disfunção, a microalbuminúria está presente em 32% dos casos e indica dano renal precoce, podendo ser em razão da redução da taxa de filtração glomerular ou dano tubular estrutural.

Já Orea Tejeda e cols³⁷ estudaram a relação entre microalbuminúria e função ventricular. A partir da análise de 72 pacientes, 40,6% com microalbuminúria apresentava disfunção diastólica versus 24% com disfunção sistólica. O comprometimento sistólico esteve mais relacionado ao excesso de volume extracelular, hipertensão pulmonar e baixo IMC, ou seja, estágio inicial da caquexia cardíaca, em que ocorre um aumento de FNT α .

Um dos primeiros estudos a avaliar o impacto da microalbuminúria sobre uma população idosa, livre dos fatores de risco diabetes e doença arterial coronariana durante o acompanhamento, foi promovido pelo grupo de Ingelsson^{38,39} Este conseguiu demonstrar um aumento na proporção de eventos cardiovasculares de 48 a 65% nesse modelo de paciente. Isto sugere que albuminúria também está presente e relaciona-se a risco em pacientes com IC não isquêmica.

Ainda são escassos os dados na literatura sobre albuminúria e IC. São disponíveis 2 estudos que relacionam as entidades, o estudo realizado pelo grupo de van de Wal³⁶ e o estudo CHARM¹⁰.

No primeiro grupo foram selecionados 92 pacientes com IC descompensada. A filtração glomerular estava levemente aumentada para pacientes sem microalbuminúria. Entretanto esta diferença foi pequena e estatisticamente não significante. Microalbuminúria estava presente em 31,9% do grupo, o que correspondia a quase 1/3, à despeito do uso de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA). Esta prevalência foi maior que o estudo PREVEND³⁰, em que uma população generalizada foi selecionada. Também foi maior mesmo para pacientes que não eram diabéticos e hipertensos.

Finalmente o estudo CHARM¹⁰ demonstrou resultado contrário ao MICRO HOPE³¹. Foram selecionados 2310 pacientes, feita a coleta da microalbuminúria e realizado o cálculo da relação Albumina Creatinina urinária (UACR). 30% apresentavam microalbuminúria e 11% macroalbuminúria. Aqueles com níveis aumentados eram mais idosos, mais hipertensos, apresentavam maior prevalência de DM, coronariopatia, isquemia cerebral e fibrilação atrial. Dos 372 pacientes com Filtração Glomerular inferior a 60mL/min/1.73m², 38% apresentavam microalbuminúria e 19% macroalbuminúria. A categoria com níveis de UACR elevados apresentaram maior número de internações hospitalares por IC e eventos cardiovasculares, como IAM e AVC. Oferecido Candesartan a esses pacientes, não se observou redução na excreção de albumina ou prevenção do seu desenvolvimento. Entretanto a coleta de urina não foi completa para todos os pacientes testados, o que promoveu uma falha no estudo.

Em face de todos esses resultados é nítida a associação entre excreção de proteína urinária e risco cardiovascular. Entretanto o mecanismo que justifique essa liberação ainda não é totalmente entendido, visto que indivíduos saudáveis também revelam microalbuminúria. Acredita-se em um componente multifatorial que responda pelo achado,

seja a partir da redução da perfusão renal, ativação dos eixos Renina Angiotensina e Neuro Humoral, próprios da síndrome de IC, ou a partir de uma disfunção tubular renal e doença inflamatória, próprios do rim.

A associação entre doença renal e doença cardiovascular está estabelecida, entretanto ainda é preciso definir níveis mais acurados de microalbuminúria que revelariam risco, bem como agir sobre seu prognóstico.

O papel prognóstico da microalbuminúria em pacientes com IC estabelecida foi pouco estudado. Apenas o estudo CHARM¹⁰ em análise retrospectiva avaliou essa questão.

2.5 Métodos de Avaliação da Albuminúria

Existem 4 maneiras de coleta da urina para determinação da microalbuminúria, são elas:

- ✓ Coleta de urina de 24h;
- ✓ Coleta urinária noturna;
- ✓ Amostra do momento e
- ✓ Primeira urina do dia.

No estudo realizado por Sampaio e Delfino⁴¹ foram testados 2 métodos quanto à sua eficácia: concentração de albumina em coleta de urina da manhã (UAC) vs relação albumina/creatinina na urina (UACR), usando como padrão-ouro a albumina em urina de 24h.

Para a coleta de albumina da manhã demonstrou-se uma sensibilidade de 82,5% e especificidade de 74%. Já para o método relação albumina/creatinina foi demonstrado uma sensibilidade de 83,3% e especificidade de 80,9%. Não houve diferenças significativas na

avaliação através da curva ROC, o que demonstra que ambos os métodos são eficazes. Embora o método da coleta de urina matinal ofereça variações em razão da lentificação do fluxo urinário durante a noite, a adição da dosagem de creatinina urinária também oferece variabilidade. A coleta de urina entre 6 a 9h da manhã confere o melhor horário para o método da UACR, aproximando-se da urina de 24h⁴¹⁻⁴⁴.

A coleta de urina de 24 h representa o método padrão ouro. A vantagem da dosagem em amostra matinal é a sua facilidade de coleta bem como seu baixo custo.

O quadro 1 mostra os valores normais e alterados de albumina urinária. Define-se como albuminúria⁴⁵:

Quadro 1: Valores de Albuminúria no diagnóstico de Nefropatia

Estágio	Urina com Tempo Marcado ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Urina 24h (mg/ 24 h)	Relação Albumina/ Creatinina (mg/g)
Normoalbuminúria	< 20	<30	<30
Microalbuminúria	20 a 199	30 a 299	30 a 299
Macroalbuminúria	≥ 200	≥ 300	≥ 300

3. Objetivos

- ✓ Determinar a prevalência de microalbuminúria em uma população de pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica;
- ✓ Determinar as características dos portadores de microalbuminúria e comparar com as ausências;
- ✓ Avaliar o valor prognóstico da microalbuminúria.

Casuística e Métodos

4. Casuística e Métodos

Em face dos inúmeros biomarcadores estabelecidos na prática clínica, a dosagem da microalbuminúria foi escolhida na avaliação de risco do paciente com IC. Através do método pôde-se definir quais pacientes com IC crônica estavam sob risco de eventos cardiovasculares bem como seu prognóstico, independente da idade e presença de HAS e DM.

Foi escolhida a coleta de urina da manhã como método de estratificação.

As amostras de urina não foram coletadas em caso de infecções em curso, uso de anti-inflamatórios e após atividade física.

4.1 Casuística

Os pacientes do presente estudo foram selecionados no Ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP). Foram estudados de forma prospectiva 100 pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca e acompanhados ao longo do período de junho de 2007 a setembro de 2009. Noventa e dois foram selecionados por completarem a coleta dos dados. Todos os pacientes concordantes participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, respeitando os Critérios de Helsinki.

Critérios de Inclusão

Paciente ambulatorial com síndrome de insuficiência cardíaca

Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que já utilizassem métodos de substituição renal-hemodiálise ou diálise peritoneal.

4.2 Caracterização da Insuficiência Cardíaca

Foi considerada como Síndrome de IC pacientes com os sintomas e sinais documentados no exame físico ou já relacionados ao longo da história da doença, baseado nos Critérios de Framingham⁴⁶⁻⁴⁷.

Critérios Maiores
Dispnéia Paroxística Noturna
Distensão das Veias do Pescoço
Estertores
Edema Pulmonar Agudo
Galope B3
Pressão Venosa Aumentada (>16cm H ₂ O)
Refluxo Hepato Jugular
Critérios Menores
Edema dos Membros
Tosse Produtiva
Dispnéia de Esforço
Hepatomegalia
Capacidade Vital reduzida em 1/3 do normal
Taquicardia (≥ 120 bpm)
Critério Maior ou Menor
Perda de Peso $\geq 4,5$ Kg durante o tratamento de 5 dias

Quadro 2: Critérios de Framingham para diagnóstico de IC

São considerados critérios para IC a presença de 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores.

4.2 Definição de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal e Reduzida

Os pacientes realizavam a ecocardiografia bidimensional com Doppler. Eram pesquisados elementos que pudessem identificar possíveis sinais de cardiopatia, entre eles:

Anormalidades da mobilidade da parede ventricular direita e esquerda;

Regurgitação valvar aórtica, mitral, tricuspídea e pulmonar;

Estenose valvar aórtica, mitral, tricuspídea e pulmonar;

Medida do diâmetro diastólico final;

Medida do diâmetro sistólico final;

Espessamento da parede ventricular;

Medida do diâmetro atrial e

Medida da fração de ejeção pelo método de Simpson, como índice de função miocárdica.

De acordo com a medida da fração de ejeção pelo ecocardiograma os pacientes eram classificados em:

- ✓ IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER): $FE \leq 50\%$;
- ✓ IC com Fração de Ejeção Normal (ICFEN): $FE > 50\%$.

Em alguns pacientes, onde havia dúvida diagnóstica, foi realizada dosagem do biomarcador peptídeo natriurético do tipo B (BNP) para confirmação diagnóstica, auxiliando

na exclusão de outras causas como pneumopatia que justificassem os sintomas que pudessem ser confundidos com a síndrome de IC.

A avaliação era realizada trimestralmente, salvo se o paciente demonstrasse sinais de descompensação cardíaca ao longo de seu seguimento, reduzindo os intervalos de consulta.

Durante avaliação da história clínica os pacientes eram indagados quanto aos fatores de risco para insuficiência cardíaca como tabagismo, alcoolismo, diabetes mellitus e uso de terapia apropriada, hipertensão arterial e uso de terapia, dislipidemia, transtornos na tireóide, história familiar de morte súbita e doença coronariana prematura, história de insuficiência cardíaca com antecedentes de descompensação e internação hospitalar, angina instável ou estável, eventos coronarianos prévios assim como revascularização miocárdica seja cirúrgica ou percutânea, história de implante de dispositivos como marcapassos e/ou cardiodesfibriladores ou ressincronizadores, história de arritmias, história de eventos cerebrovasculares prévios ou acidentes isquêmicos cerebrais transitórios, história de doença valvular reumática, doença de Chagas e outras doenças orovalvares, além de história de doença renal com pesquisa de descompensações e deterioração⁴⁸.

4.3 Determinação da Classe Funcional

De acordo com os sintomas no momento da consulta, os pacientes foram classificados em diferentes classes, de acordo com a classificação da NYHA:

Classe I – pacientes com doença cardíaca porém sem limitações à atividades físicas de rotina;

Classe II – pacientes com doença cardíaca e com sintomas leves ao esforço e assintomáticos em repouso.

Classe III – pacientes com doença cardíaca e sintomas marcantes pela atividade física, sem sintomas no repouso.

Classe IV – pacientes com doença cardíaca e sintomas limitantes, inclusive em repouso.

4.4 Uso de Medicações

Pacientes eram indagados quanto ao uso de medicações como espironolactona, furosemida, beta bloqueadores, inibidores de enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina, bloqueadores de cálcio, entre outros de finalidade cardiovascular ou não.

4.5 Avaliação Laboratorial

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação laboratorial através da realização de hemograma, uréia, creatinina, glicose, sódio, potássio, INR, TSH e T4 livre, colesterol total, triglicérides, LDL, HDL e ácido úrico.

Além destes foram realizados os exames complementares eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de Tórax e ecocardiograma com Doppler colorido.

A taxa de filtração glomerular (TFG) era determinada através do cálculo pela fórmula do MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁴⁹.

MDRD : GRF= $186 \times [\text{Cr plasma}]^{-1,154} \times [\text{Idade}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ para mulheres}] \times [1,212 \text{ para negros}]$

4.6 Dosagem de albuminúria

A coleta da urina da manhã era realizada pelo paciente, em nível domiciliar, no dia da consulta médica. A amostra era entregue ao pesquisador e enviada ao laboratório em até 24h, respeitando as orientações de estocagem definidas pelo mesmo.

Foi utilizado pelo laboratório o método da Imunoturbidimetria para determinação quantitativa da microalbuminúria. Foi realizada uma segunda coleta de microalbuminúria 6 meses após a coleta basal. Foi considerado microalbuminúria valores obtidos entre 25-200 mg/L.

4.7 Desfechos

Os pacientes foram analisados quanto ao tempo do primeiro evento:

- ✓ Hospitalização por IC;
- ✓ Visita à sala de Emergência por IC;
- ✓ Morte de origem cardíaca.

Os pacientes eram indagados em relação aos sintomas e intercorrências ocorridos durante o intervalo entre as consultas e sobre visitas ao serviço de Emergência e internações hospitalares não planejadas. Em caso de não comparecimento às consultas, era feito contato telefônico com os pacientes ou familiares. Foram realizadas consultas ao prontuário do HUAP nos casos de atendimento emergencial ou internação, bem como observação de acompanhamento por outras especialidades, para acompanhamento dos desfechos.

4.8 Análise Estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão ou como mediana e maior e menor valor quando a variável não apresentava distribuição normal. As variáveis categóricas são apresentadas como valor absoluto e percentual.

Com o objetivo de verificar se existe relação significativa entre as variáveis clínicas/laboratoriais com evento foram aplicados os seguintes métodos:

- a. Para comparação de dados numéricos foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney (não paramétrico);
- b. Para comparações de dados categóricos foi aplicado o teste de qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher.

A relação com a sobrevida livre de eventos foi analisada pelos seguintes métodos:

- c. A curva de sobrevida foi ajustada pelo método de Kaplan-Meier. A estatística de *log-rank* foi aplicada para verificar se existe diferença significativa na curva de sobrevida estratificada pela albuminúria; e
- d. a Análise de Regressão de Cox foi realizada para identificar as variáveis independentes que explicam ou influenciam simultaneamente a sobrevida livre de evento.

Foram utilizados métodos não paramétricos, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) devido a dispersão dos dados e falta de simetria da distribuição.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS[®] System 10.0 e pelo SPSS 13.0.

Resultados

5.0 Resultados

5.1 Prevalência de Albuminúria e sua relação com as características basais

Foram estudados 92 pacientes ao longo do seguimento médio de 11,4 meses. A tabela 1 mostra as características basais dos pacientes.

Tabela 1. Características Basais dos Pacientes

Variável	Resultados
Idade (anos)	63,7 ± 12,2
Sexo Masculino	36 (39,1 %)
Hipertensão Arterial	69 (75%)
Diabetes	29 (31,5%)
Dislipidemia	35 (38,04%)
Infarto do Miocárdio Prévio	15 (16,3%)
Classe Funcional III/IV (NYHA)	27 (29,3%)
Fibrilação Atrial	16 (17%)
Bloqueio Ramo Esquerdo	18 (19%)
Hipertrofia Ventricular Esquerda	9 (9,78%)
Hemoglobina (mg/dl)	13,5 ± 1,5
Creatinina (mg)	0,95 ± 0,32
Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73m ²)	89,3±31,6
Albuminúria (mg/L)	33,1 ± 33,6
Fração Ejeção (%)	52,6 ± 17,5

Como observado acima, houve predomínio do sexo feminino. De acordo com a avaliação através da anamnese foi observado que a maioria da população era composta por hipertensos.

Dentre as causas relacionadas à IC foram identificados 30 pacientes com causa hipertensiva, 27 isquêmicos, 8 com taquicardiomiopatia, 1 não compactado, 1 com amiloidose, 7 pacientes com doença orovalvar, 16 idiopáticos. Nenhuma das etiologias teve impacto sobre a presença de albuminúria. No momento basal da avaliação, quando da coleta de microalbuminúria, apenas 3,7% dos pacientes encontravam-se francamente sintomáticos, em classe IV contra 35,4% que estavam compensados, em classe funcional I pela NYHA

Segundo avaliação da função renal, 37 pacientes (40,2%) apresentavam taxa de filtração glomerular (TFG) normal, superior a $90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$; 34 (36,9%) entre 89 e $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, ou seja, disfunção leve; 12 (13%) entre 30 e $59\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$, disfunção moderada. Quarenta e três (51,8%) pacientes apresentavam FE superior a 50%, e 40 (48,2%) apresentavam FE inferior a 50%.

Pequena parcela da população (16,3%) já havia apresentado evento coronariano prévio, o que corresponde à pequena contagem de distúrbios da condução do ritmo cardíaco e função cardíaca medida pelo ecocardiograma. Isso se associa inclusive à maioria da população estudada que não apresentava comprometimento renal medido a partir do MDRD.

Foi encontrada uma prevalência de 38 pacientes (41,3%) com microalbuminúria.

A maioria dos pacientes encontrava-se em uso de betabloqueadores e Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA), como ilustrado pela tabela 2.

Tabela 2. Uso de medicações

Variáveis	Resultados
IECA/BRA	88 (95,6%)
Betabloqueadores	69 (75%)
Bloqueadores de Cálcio	17(18,47%)
Espironolactona	29 (31,5%)
Furosemida	86 (93,4%)
Dose de furosemida (mg)	64 ±28,3

A tabela 3 mostra a comparação entre pacientes com e sem microalbuminúria.

A dose de outras medicações como os Beta Bloqueadores, Bloqueadores de Cálcio e Inibidores da Angiotensina não tiveram suas médias calculadas em razão de que os pacientes utilizavam medicações diferentes, com doses diferentes, embora de uma mesma classe.

Tabela 3. Comparação entre pacientes com e sem microalbuminúria

Variáveis	Com microalbuminúria	Sem microalbuminúria	Valor de p
	N=38	N=54	
Idade (anos)	62,8±11,6	64,5±12,7	0,52
Sexo masculino	15 (39,4%)	21 (38,3%)	0,52
Hipertensão Arterial	26 (68,4%)	43 (79,6%)	0,32
Diabetes mellitus	14 (36,8%)	15 (27,7%)	0,48
Infarto prévio	5 (13,1%)	10 (18,5%)	0,69
Classe funcional (NYHA)	1,9±0,84	2,08±0,94	0,39
IECA/BRA	35 (92,1%)	51 (94,4%)	0,42
Betabloqueadores	25 (75,7%)	44 (81,4%)	0,70
Espironolactona	13 (39,3%)	16 (30,7%)	0,55
Dose furosemida (mg)	60±20,7	63±24,2	0,72
Hemoglobina (mg/dl)	13,7±1,6	13,3±1,4	0,19
Creatinina (mg)	1±0,34	0,91±0,29	0,13
Fração Ejeção (%)	47,9±18,5	54,5±17,7	0,10

Como observado acima, não houve diferenças significativas entre os pacientes com e sem microalbuminúria em relação às características basais.

Pacientes que evoluíram com eventos cardiovasculares apresentavam FE ($p = 0,003$), significativamente menor, e albuminúria ($p = 0,0005$) significativamente maior que o grupo sem eventos cardiovasculares ao longo do acompanhamento, conforme ilustra a figura 1.

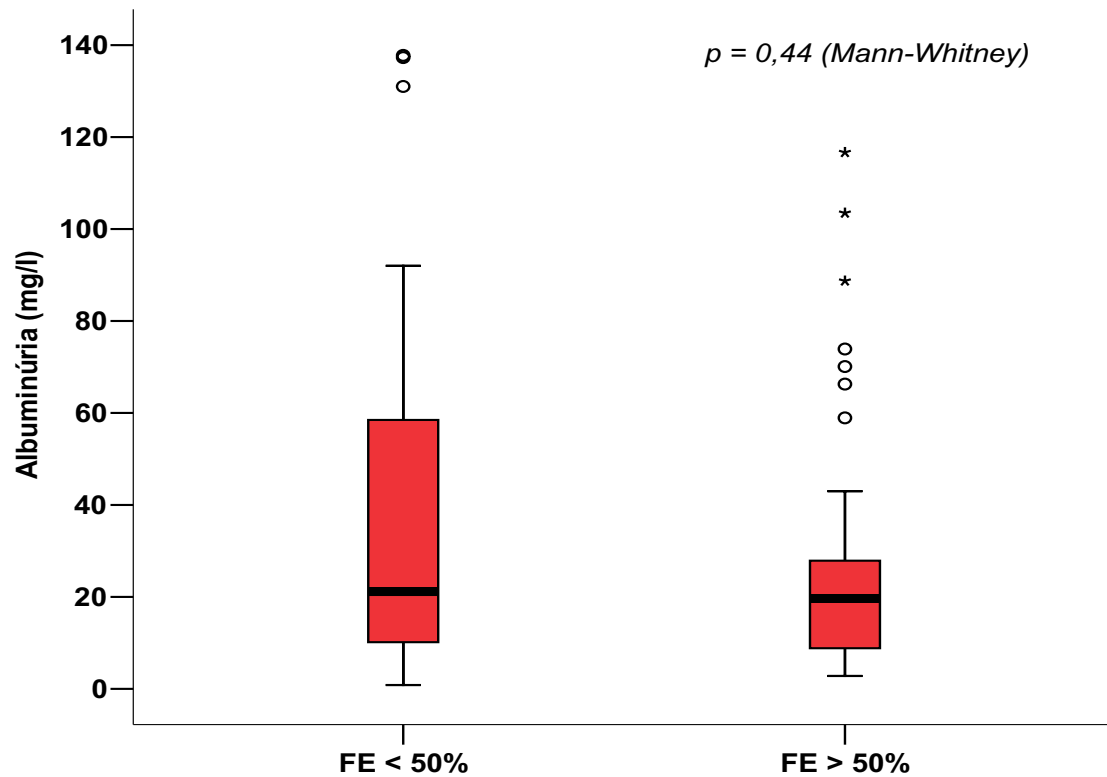


Figura 1. Comparação dos níveis de albuminúria em pacientes com FE < 50% e \geq 50%

Associação entre Creatinina e Microalbuminúria

A análise da figura 2 traça um paralelo entre níveis de microalbuminúria e creatinina ao longo do seguimento.

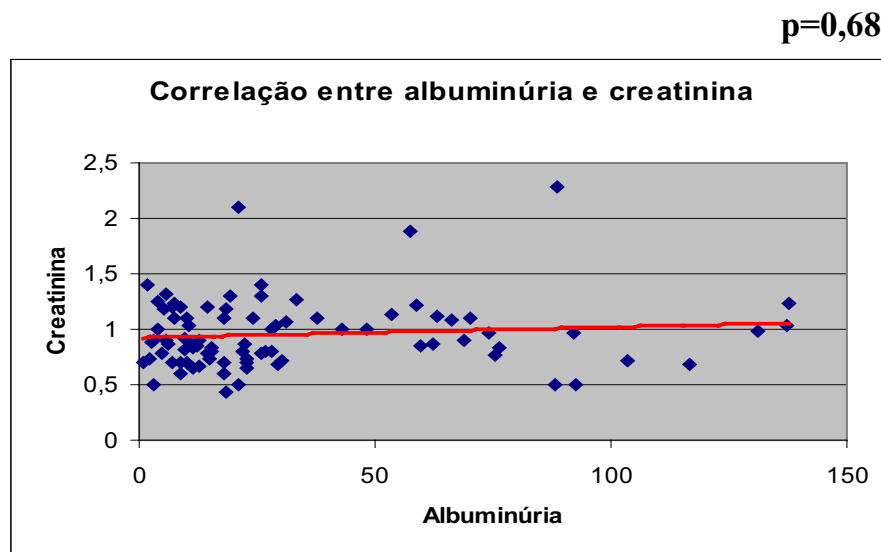


Figura 2: Associação entre microalbuminúria e creatinina

Como observado acima, não se observa associação entre a creatinina sérica e os níveis de microalbuminúria .

Associação entre Filtração Glomerular Estimada e Albuminúria

A mesma análise é realizada entre microalbuminúria e taxa de filtração glomerular.

Veja a figura 3.

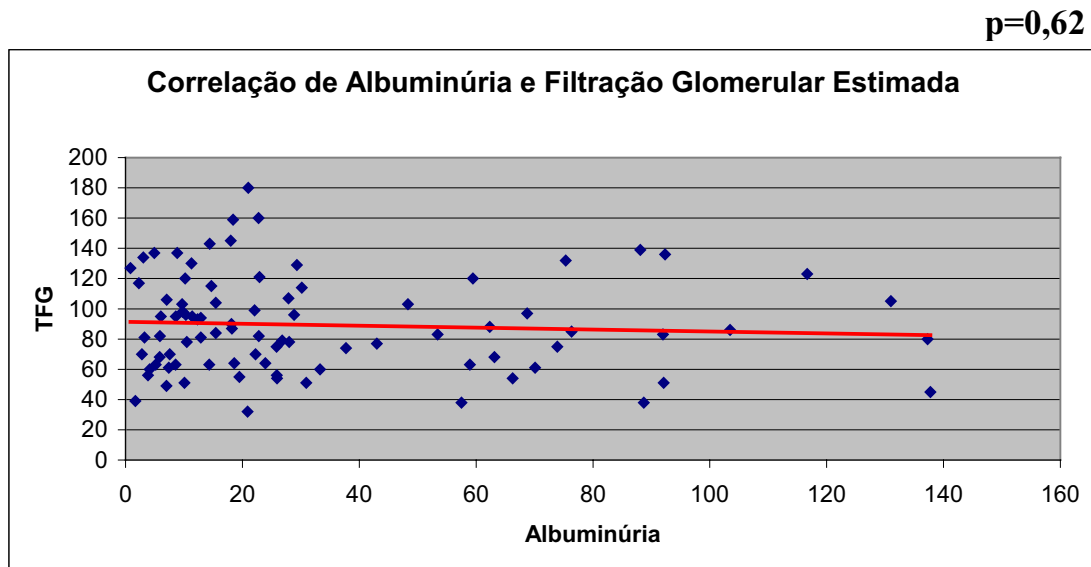


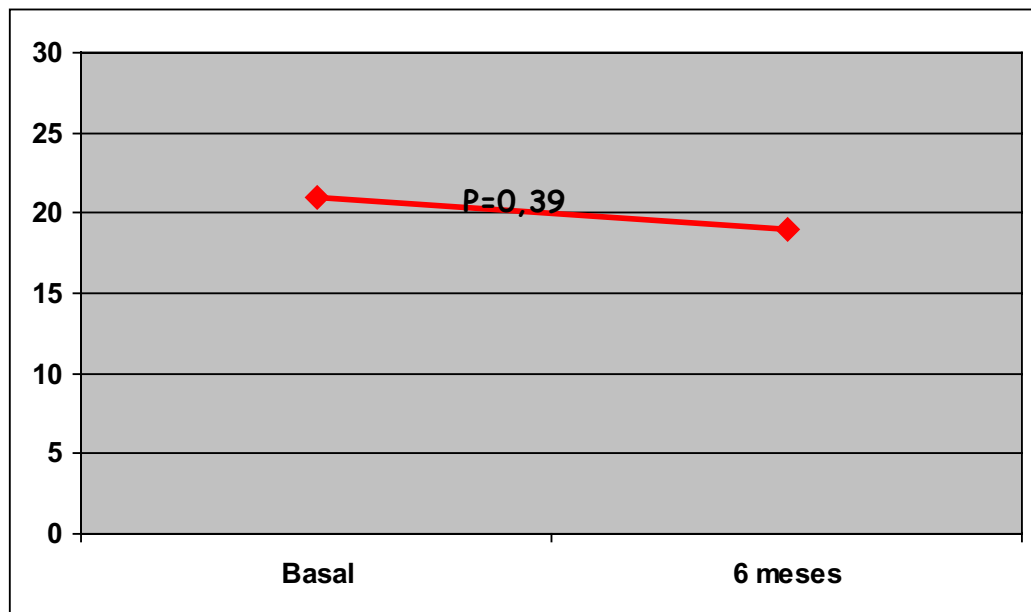
Figura 3: Associação entre microalbuminúria e filtração glomerular

Não houve associação entre níveis de microalbuminúria e taxa de filtração glomerular a partir do cálculo do MDRD.

Avaliação do Comportamento da Microalbuminúria ao longo do tempo

Realizadas as coletas seriadas de microalbuminúria no intervalo basal e 6 meses, observou-se que não houve uma variação significativa dos valores ao longo do intervalo. Veja a figura 4.

Figura 4. Comportamento da microalbuminúria ao longo do tempo



5.2 Avaliação Prognóstica

Ocorreram 27 desfechos combinados (29,3%), dentre os quais houve uma superposição de eventos:

- ✓ 9 óbitos (9,7%);
- ✓ 15 internações hospitalares (16,3%);
- ✓ 19 admissões na Emergência (20,6%).

Calcula-se uma média de tempo de 7,56 meses para o evento óbito e 8,38 meses e mediana de 6 para o evento intercorrências sem desfecho fatal.

Pacientes que sofreram eventos cardiovasculares apresentaram níveis de albuminúria significativamente maior em relação aos pacientes que não apresentaram eventos cardiovasculares ao longo do seguimento, conforme ilustrado na figura 5.

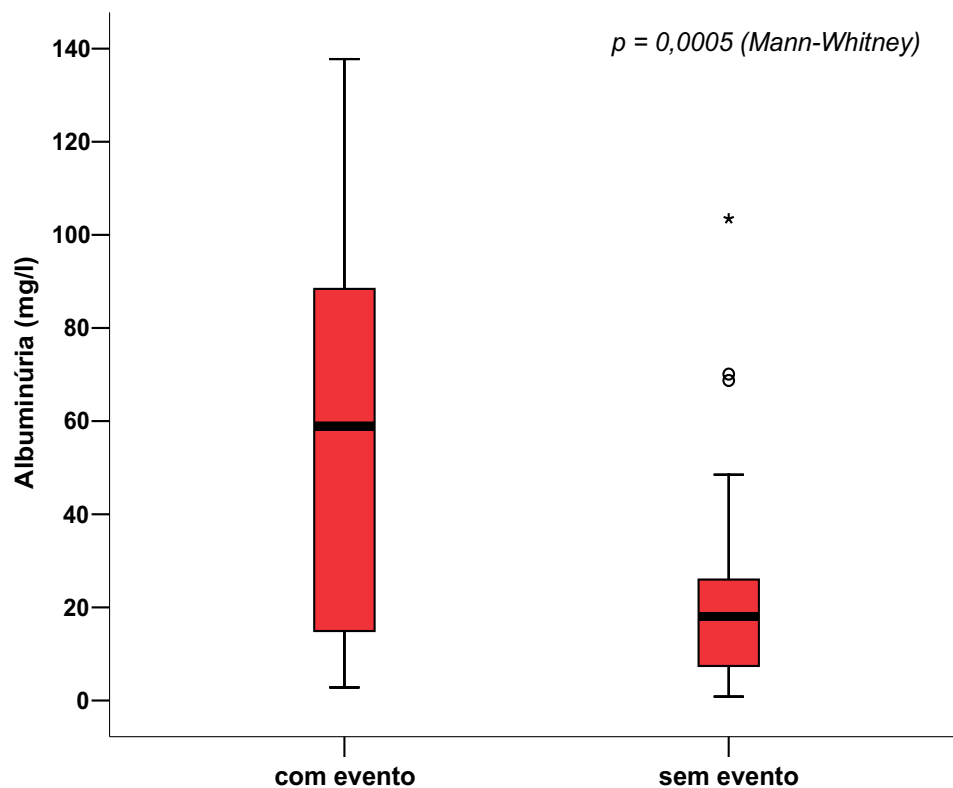


Figura 5. Albuminúria segundo evento

Relação das Variáveis com os Eventos

A tabela 4 fornece a comparação das características dos pacientes em relação à presença ou não de eventos.

Tabela 4. Comparação das características de pacientes com e sem eventos.

Variável	Com evento n=27	Sem evento n=65	Valor de p
Idade (anos)	62,1 ± 11,8	63,9 ± 13	0,55
Sexo Masculino	10 (37%)	26 (40%)	0,55
Hipertensão Arterial	20 (74,1%)	49 (84,5%)	0,25
Diabetes mellitus	9 (33,3%)	20 (30,7%)	0,7
Infarto do Miocárdio Prévio	6 (22,2%)	9 (13,8%)	0,13
CF III/IV NYHA	11(47,8%)	16 (27,6%)	0,16
Hemoglobina (mg/dL)	13,5± 1,9	13,5±1,3	0,96
Creatinina (mg/dL)	1,04±0,43	0,91±0,24	0,31
Albuminúria (mg/L)	56,1±43,7	20,3±18,8	
Mediana Albuminúria (mínimo- máximo)	58,9 (2,81 – 137,8)	18 (0,83 – 103,5)	0,0005
Fração Ejeção (%)	45,3± 15,8	57,6± 16,8	0,003
Fração Ejeção ≤50%	16 (64%)	19 (35,9%)	0,020

Em relação às características basais dos pacientes houve uma associação estatisticamente significativa entre a presença de eventos cardiovasculares e as taxas de albuminúria, além de níveis aumentados do marcador para menores FE.

Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve)

Com o objetivo de estabelecer o melhor valor de corte para identificar eventos, procedeu-se avaliação através da curva ROC. Nesta avaliação, o melhor valor de corte de albuminúria foi de 35 mg/L, com área sob a curva de 0,74 e intervalo de confiança de 95% variando de 0,61 a 0,86 (figura 6).

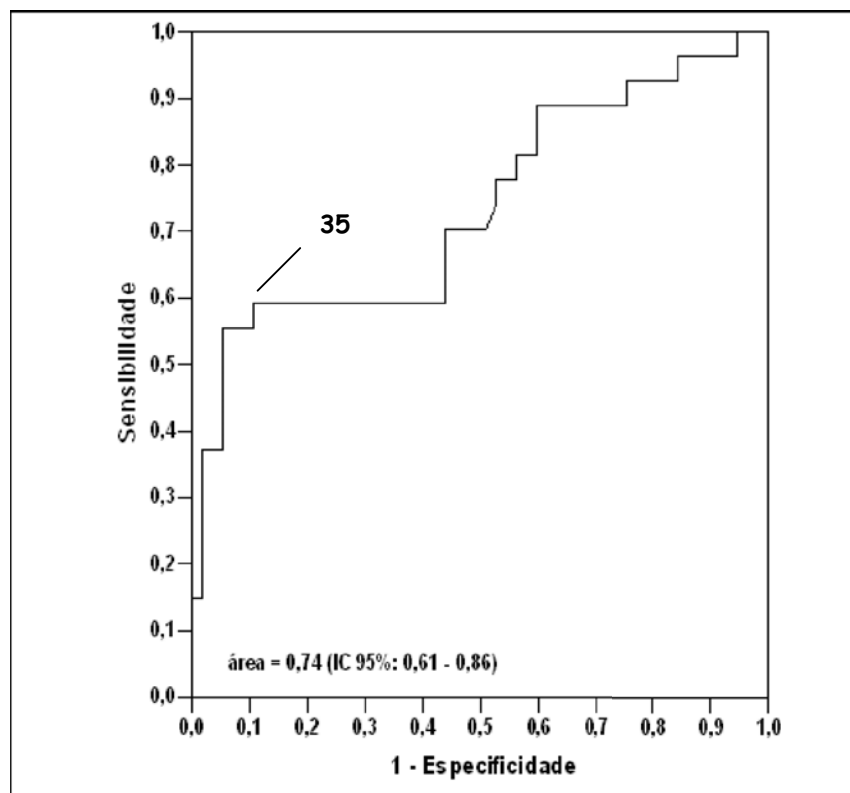


Figura 6. Curva Roc mostrando o desempenho de microalbuminúria na predição de desfechos. Um corte de 35mg/L mostrou a melhor sensibilidade.

A tabela 5 mostra a sensibilidade e especificidade para diferentes cortes de albuminúria.

Tabela 5. Acurácia para diferentes pontos de corte de microalbuminúria

Albuminúria	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VP+ (%)	VP- (%)	Acurácia (%)
≥ 15	74,1	47,4	40,0	79,4	40,9
≥ 20	63,0	56,1	40,5	76,2	42,6
≥ 25	59,3	68,4	47,1	78,0	47,8
≥ 30	59,3	84,2	64,0	81,4	55,7
≥ 35	59,3	89,5	72,7	82,3	58,3
≥ 40	55,6	89,5	71,4	81,0	57,4
≥ 45	55,6	91,2	75,0	81,3	58,3
≥ 50	55,6	94,7	83,3	81,8	60,0

Avaliação da Sobrevida pelo Método Kaplan Meier

A figura 7 ilustra a curva de sobrevida livre de eventos segundo o método de Kaplan-Meier estratificada por albuminúria $\geq 35\text{mg/L}$ e $< 35\text{mg/L}$.

As curvas foram comparadas pela estatística de *log-rank*, que mostrou diferença significativa ($p < 0,0001$) na sobrevida livre de eventos entre os dois subgrupos, ou seja, o subgrupo com albuminúria $\geq 35\text{mg/l}$ apresentou sobrevida livre de evento significativamente menor que o subgrupo com albuminúria $< 35\text{mg/l}$.

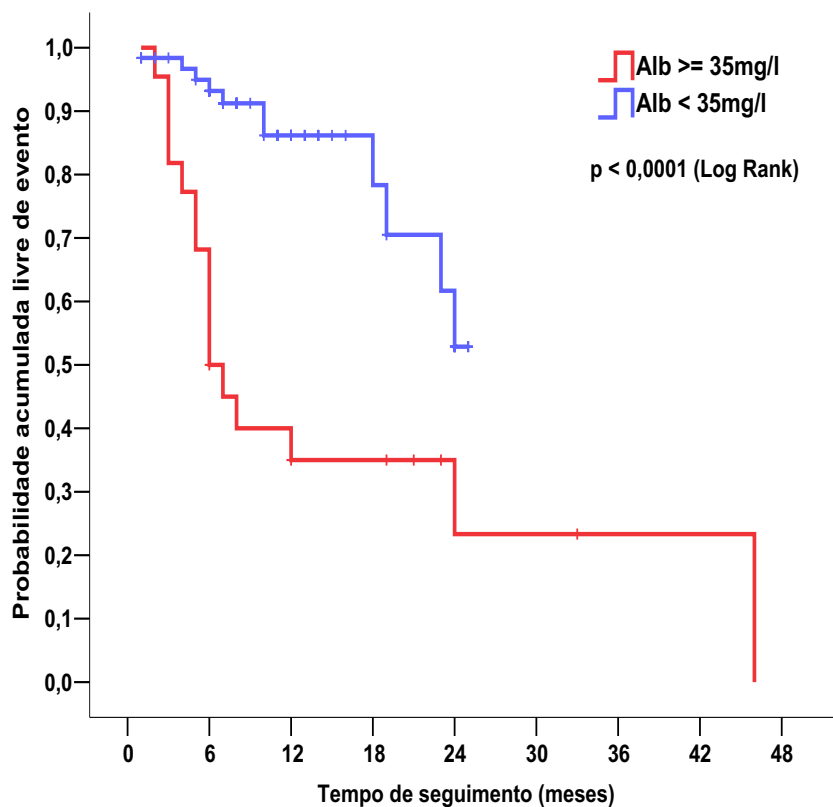


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier estratificada por Albuminúria $\geq 35\text{mg/L}$.

Análise de Regressão de Cox

A Análise de Regressão de Cox foi realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis independentes sobre a sobrevida livre de evento, desta amostra em estudo. A tabela 6 fornece os parâmetros das variáveis significativas selecionadas pelo método de Regressão de Cox para evento.

Tabela 6. Regressão de Cox para eventos. Para aumentos em 1UI.

Variável significativa	Coefficiente	EP	Valor de p	HR	IC de 95%
1 Albuminúria (mg/L)	0,0241	0,0051	< 0,0001	1,02*	1,01 - 1,03
2 Infarto do miocárdio prévio	1,1346	0,5073	0,025	3,11	1,15 - 8,41

EP= erro padrão; HR= hazard ratio; IC de 95%= intervalo de confiança de 95%.

*** Hazard ratio para aumentos de uma unidade nos valores de albuminúria**

Segundo a Regressão de Cox, observou-se que a **albuminúria em mg/L** ($p < 0,0001$) e **IAM** ($p = 0,025$) foram significativos para explicar a sobrevida livre de evento. As demais variáveis não apresentaram contribuição independente, ao nível de 5%.

Discussão

6. Discussão

No presente estudo foi demonstrada elevada prevalência de microalbuminúria em pacientes ambulatoriais com IC e importante impacto prognóstico, superando variáveis tradicionais. Em relação às características basais, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem microalbuminúria. Vale ressaltar que a taxa de hipertensão arterial e diabetes melitus não diferiu entre os grupos com e sem albuminúria, sugerindo que a alteração deste marcador estava relacionada à IC e não às comorbidades.

Comparado a outros estudos a taxa de prevalência de microalbuminúria em pacientes com IC estabelecida encontrada em nosso estudo foi superior. No estudo CHARM, 30% da população apresentava microalbuminúria, sendo que 36% do grupo era composta de diabéticos e 32% por hipertensos. No estudo de van de Wal et al., a prevalência encontrada foi de 32%. Já no estudo GISSI-HF⁵⁰⁻⁵¹, a prevalência foi menor ainda, sendo de 19,9%. De qualquer forma, a prevalência de microalbuminúria observada em pacientes com IC estabelecida tem sido maior que a encontrada em populações menos selecionadas. O estudo EPIC – Norfolk⁵⁵, por exemplo, encontrou uma prevalência de 11,2%, sendo 13,9% para homens e 8,1% para mulheres. No estudo HOPE, 10% da população estudada apresentava microalbuminúria.

Uma possível explicação para maior prevalência observada em nosso estudo pode estar relacionada ao método de dosagem. Enquanto nos estudos CHARM e GISSI-HF⁵⁰⁻⁵¹ usou-se a relação albumina/creatinina urinária, em nosso estudo usamos apenas a excreção urinária de albumina, sem correção para a creatinina. Embora esse método possa ter superestimado o número de pacientes com microalbuminúria, ele foi capaz de identificar pacientes de pior prognóstico, sugerindo um espectro contínuo de risco, onde mesmo

pacientes na faixa “normal” poderiam ser discriminados quanto ao risco de acordo com os valores de microalbuminúria.

Apesar de a relação albumina/creatinina urinária ser padronizada pelos nefrologistas para avaliação de dano renal, alguns autores encontraram que a dosagem de albumina em amostra de urina mostrou boa correlação com a obtida em dosagem de 24 h. Sampaio e Delfino compararam a correlação dos testes de dosagem de albuminúria em coleta matinal e a relação albumina/creatinina urinária, utilizando a dosagem em urina de 24 h como padrão-ouro. Não houve diferença na comparação entre as curvas ROC em relação à qualidade dos métodos. A acurácia da UACR comparada à UAC não foi superior para coletas matinais. Outra facilidade do método UAC está na facilidade da coleta em relação à coleta de 24 h e seu baixo custo. Vale acrescentar que o método é aceito pelo American Diabetes Association Guidelines⁵².

O único estudo que se utilizou da coleta matinal e dosagem de albumina urinária foi o PREVEND³² que encontrou prevalência de 7,2% com microalbuminúria, em uma população geral.

Uma outra possibilidade poderia ser a diferença na gravidade dos sintomas. O presente estudo foi elaborado com pacientes com cardiopatia em fase compensada. A maioria apresentava-se em classe funcional I- II. O estudo CHARM, por exemplo, analisou uma população em que sua maioria encontrava-se em classe funcional III-IV no momento da sua randomização. O possível mecanismo, entretanto, responsável por essa diferença, não está estabelecido.

Foi observado pelo presente estudo que pacientes com níveis de albuminúria aumentada apresentaram maior número de eventos cardiovasculares, como morte e internação hospitalar por descompensação da IC.

Esse resultado se aproxima dos estudos CHARM e GISSI-HF⁵⁰⁻⁵¹ que também reproduziram aumento do risco de eventos cardiovasculares para pacientes com albuminúria aumentada. No caso do estudo CHARM houve um risco de 1,41 para internações hospitalares por IC descompensada e 1,50 para mortalidade cardiovascular enquanto no estudo GISSI-HF⁵⁰⁻⁵¹ esse risco foi de 1,12 para mortalidade para cada aumento em 1UI na taxa de UACR no subgrupo de pacientes sem DM e HAS.

Para o estudo EPIK-NORFOLK⁵³ também foi observado uma associação entre mortalidade e níveis aumentados de albuminúria por causas cardiovasculares, o dobro em relação a indivíduos normoalbuminúricos. No estudo HUNT foi observado aumento da mortalidade por todas as causas e microalbuminúria para pacientes sem antecedentes cardiovasculares conhecidos.

Entretanto o estudo CHARM é pontual em avaliar eventos como infarto do miocárdio, isquemia cerebral e revascularização miocárdica. Notavelmente, a proporção de pacientes com IC e eventos adversos é substancialmente maior para as categorias com microalbuminúria.

A despeito do presente estudo não se propor a avaliar morte por todas as causas em populações variadas, ainda assim é marcante o valor prognóstico da microalbuminúria para o evento morte.

O presente estudo revela que a associação eventos cardiovasculares e microalbuminúria não sofreu influência dos fatores hipertensão arterial, diabetes e disfunção renal. Esta observação se repete para o estudo GISSI-HF⁵⁰⁻⁵¹, ao contrário da análise do estudo CHARM em que essas variáveis produziram influência sobre a presença de microalbuminúria.

A respeito da avaliação de sintomas através da classe funcional, a maioria dos pacientes encontrava-se compensada, estável, em classe funcional I-II. A avaliação

ecocardiográfica da função revelou que a maioria dos pacientes apresentava FE superior a 50%, sendo que a maioria apresentava IC com FE reduzida (ICFER) em relação ao grupo com FE normal (ICFEN). Em análise multivariada, a FE não foi preditora de eventos. Além disso, os níveis de albuminúria não foram diferentes em pacientes com ICFER ou ICFEN.

Embora acredite-se que piores níveis de função ventricular correspondam à maiores perdas urinárias de albumina, essa associação não é de fato comprovada nos estudos.

No estudo de Orea Tejada e cols, à despeito da maior gravidade dos pacientes com disfunção ventricular, não se observou maior taxa de albuminúria. A maioria da população que apresentava albuminúria era composta por pacientes com ICFEN (40,6%).

Já o Strong Heart Study comparou pacientes com normoalbuminúria e micro/macroalbuminúria em relação à função ventricular, numa população de diabéticos. Seu resultado identificou que níveis de albuminúria estão associados a ICFEN e ICFER, independente de outras variáveis como idade, sexo, pressão arterial e duração do diabetes.

Com relação à análise da função renal, a maioria dos pacientes deste estudo revelou disfunção renal em grau leve ($MDRD \geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) avaliada a partir da taxa de filtração glomerular medida pelo cálculo do MDRD. Já a mesma análise não se confirma através da dosagem de creatinina. Estes resultados não corresponderam a níveis normais de albuminúria. Ou seja, microalbuminúria configura-se um marcador fiel na avaliação de injúria renal ainda em estágios iniciais ou inaparentes.

Durante a evolução do estudo não foram observados sinais de deterioração da função renal. Durante a inclusão a maioria dos pacientes já fazia uso de medicações como IECA/BRA e beta bloqueadores, tendo suas doses sofrido variações de acordo com a situação cardiovascular do momento.

O estudo realizado pelo grupo de Alberta Kidney Disease Network²² relacionou o cálculo do MDRD e níveis de proteinúria dosados a partir do método do dipstick e associou a

observação dos eventos mortalidade total e infarto de miocárdio. O prognóstico associado para um dado nível de TFG variou substancialmente baseado na presença e severidade da proteinúria. Pacientes com proteinúria severa mas sem TFG importantes tiveram pior prognóstico do que pacientes com redução moderada de filtração glomerular mas sem proteinúria.

Esse resultado é importante para a definição de que a excreção de albumina urinária tem maior impacto sobre o prognóstico em relação ao cálculo do MDRD. Novos “cutt offs” para estimativa de risco tem sido pesquisados, uma vez que valores ainda menores estão relacionados à eventos independente de idade, sexo, níveis de pressão arterial, lípidos e função renal. Provavelmente cabe uma re-análise no conceito de albuminúria a partir da constatação de que níveis ainda menores podem captar doença renal e muito provavelmente impacto cardiovascular ainda em fase subclínica e até este momento menosprezada em nossa prática clínica.

Limitações do estudo. Algumas limitações de nosso estudo merecem comentários. O número de pacientes incluídos é relativamente pequeno, o que pode ter causado erro do tipo I em relação ao poder prognóstico de algumas variáveis. Não podemos estabelecer uma relação entre albuminúria e outros marcadores, como BNP (Brain Natriuretic Peptide)⁵⁴. Poucos pacientes puderam realizar dosagem de BNP, ficando mais restrito àqueles pacientes com função ventricular preservada em que o objetivo era diferenciar dispnéia de origem pulmonar da cardíaca. A despeito destas limitações, conseguimos demonstrar que o marcador microalbuminúria representa uma ferramenta valiosa para avaliação prognóstica em pacientes com IC estabelecida.

Implicações clínicas. A microalbuminúria é uma nova ferramenta na avaliação da IC. Entretanto, seu uso ainda é pouco difundido. A avaliação da microalbuminúria define estágios iniciais de doença renal e suas futuras repercussões cardiovasculares, não somente para hipertensos e diabéticos, mas também para pacientes com cardiopatia já estabelecida, como demonstrado no presente estudo. O que se faz premente neste momento é definir novos valores que sinalizem eventos futuros.

Conclusões

8. Conclusões

- ✓ A presença de microalbuminúria é freqüente em pacientes com IC crônica, a despeito de função renal normal;
- ✓ Não houve diferença entre os pacientes com e sem microalbuminúria em relação às características basais;
- ✓ Microalbuminúria é um preditor independente de morte cardíaca ou hospitalizações por IC.

Referências Bibliográficas

9. Referências Bibliográficas

1. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113(11):1424-33.
2. Cesse EAP, Carvalho EF, Souza WV, Luna CF. Tendência da Mortalidade por Doenças do Aparelho Circulatório no Brasil:1950 a 2000. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009;93(5):454- 497.
3. Lessa I. Perfil das doenças cardiovasculares no Brasil. In: Mion Jr D, Nobre F. Risco cardiovascular global. São Paulo: Lemos; 1999. p 15-30
4. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de informação de mortalidade. Datasus. [Acesso em 2006 ago 28]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtbr.def>.
5. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo da carga de doenças no Brasil. *Ciências saúde coletiva*. 2004; 9 (4):897-908.
6. Polanczyk CA. Fatores de Risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos! *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005 vol 4 n 3. .Cowie MR, Mosteerd a, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *The European Heart Journal* 1997;18,208-225.
7. Cowie MR, Mosteerd a, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *The European Heart Journal* 1997;18,208-225.
8. Berwanger O, Azevum A, Guimarães HP, Piegas L. Epidemiologia da síndrome isquêmica com supradesnivelamento de ST-ênfase nas características brasileiras. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;6:833-9.
9. Colaço MI. Microalbuminúria: conceitos atuais. *Medicina Interna* 1998; vol 5, nº.2.
10. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Granger CB et al. albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *The Lancet* 2009; vol 374.
11. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W et al. Diabetes and cardiovascular disease- a statement for Healthcare professionals from the American Heart association. *Circulation* 1999;100:1134-1146.
12. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA*, November 8, 2006 – vol 296 nº 18.
13. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart Failure with Preserved Left Ventricular Systolic Function. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 43 nº 3, 2004.

14. Howard BV, Lee TL, Cowan LD, Devereux RB, Galloway JM, Go OT. Rising Tide of Cardiovascular Disease in American Indians – The Strong Heart Study. *Circulation* 1999;99: 2389- 2395.
15. Wang W, Lee ET, Fabsitz RR, Devereux R, Best L, Welty TK. A Longitudinal Study of Hypertension Risk Factors and their relation to Cardiovascular Disease: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:403-409.
16. Tarantini L, Faggiano P, Senni M, et al. Clinical Features and prognosis associated with preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. Data from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Ital Heart J* 2002;3: 656-64.
17. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360(9346):1631-9.
18. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiu M et al. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting. Findings from IMPROVE HF. *Circulation* 2008;1:98-106.
19. Martin LC, Silva RJS. A Doença Renal como Fator de Risco Cardiovascular. *Arq Bras de Cardiol* –vol 85 nº 6, dezembro 2005.
20. Bastos RMR. Diagnóstico precoce da Doença Renal Crônica, vista de APS, v.5, nº ,2002.
21. Levey S, Bosch JP. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in renal disease study group. *Annals Internal Medicine*, nº.130,1999.
22. Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303(5):423-429.
23. Klein L, Massie B, Leimberger J, O'Connor C, Pina I, Adams JrK, Califf R et al. Blood Urea Nitrogen and serum Creatine ,not married in heart failure. *Circ Heart Failure* 2008;1:2-5.
24. van de Wal RMA, Folkert W, Asselbergs, Plokker HWT, Smilet al. High Prevalence of Microalbuminuria in Chronic Heart Failure Patients. *Journal of Cardiac Failure* 2005 vol. 11 nº 8.
25. Hillege HL ,Fidler V, Diercks GF, Van Gilst WH, de Zeeu D, van Veldhuisen DJ et al. Urinary Albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
26. Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência Insulínica. *Arq Brasileiros Endocrinol Metab* 2006;50/2:304-312.

27. Carvalheira JBC, Saad MJA. Doenças Associadas à Resistência à Insulina/Hiperinsulinemia, não incluídas na Síndrome Metabólica. *Arq. Brasileiro Endocrinol Metab* 2006; 50/2:360-367.
28. Rachmani R, Ravid M. Risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Compr Ther* 1999;25 (6-7):366-9.
29. Romundstad Solfrid, Holmen J, Kvenild Kurt, Hallan H, Elleljaer H. Microalbuminuria and all cause mortality in 2089 Apparently Healthy Individuals: a 4.4 year follow up study. *The Nord Trondelag Healthy Study (HUNT) . American Jour of Kidney Diseases*, 2003; vol 42 n° 3, 466-473.
30. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106(14):1777-82.
31. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-59.
32. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. *Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. Hypertension* 1997;30(5):1135-43.
33. Dalof B, Devereaux RB, Kejeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for end point reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
34. Hooly K, Jacobs DR, Bild D, Post W, Saad MF, Robert D et al. Urine Albumin Excretion and Subclinical Cardiovascular Disease. *Hypertension* 2005; 46; 38 -43.
35. Zhou L, Deng W, Fang P, He D, Zhang W, Liu K, et al. Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5(3):171-84.
36. van de Wal RM, Plokker HW, Lok DJ, Boomsma F, van der Horst FA, van Veldhuisen DJ, et al. Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol* 2006; 106(3):367-72.
37. Orea Tejada A, Ramirez EC, Hernández –Gilsoul T, Castillo- Martinez, Abasta – Jiménez M, Asencio – Jafuente E et al. Microalbuminuria in systolic and diastolic chronic Heart Failure patients. *Cardiology Journal* 2008, vol 15 n° 2 pp 143-149.
38. Ingelsson E, Sundstrom J, Lind Lars, Larsson A, Basu S, Arnlov J. Low grade albuminuria and the incidence of heart failure in a community – based cohort of elderly men. *European Heart Journal* 2007; 1-7.
39. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community based study. *Am J Med* 1999;106:605-61

40. Wang W, Lee ET, Fabsitz RR, Devereux R, Best L, Welty TK. A Longitudinal Study of Hypertension Risk Factors and their relation to Cardiovascular Disease: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47;403-409.
41. Sampaio E, Delfino VDA. Assessing Albuminuria in Spot Morning Samples from Diabetic Patients. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/9.
42. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, Azevedo MJ. Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin to creatinine ratio worthwhile? Proposal for a simple algorithm. *Diabetes Care*.1999; 22(9):1599-600.
43. Hansen HP, Hovind P, Jensen BR, Parving HH. Diurnal variations of glomerular filtration rate and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 61 (1):163-8.
44. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eisjaer H et al. Microalbuminuria and potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*.1995; 18(4):572-81.
45. Gross JL, Silveiro SP, Canani LH, Friedman R, Leitão CB, Azevedo MJ. Nefropatia Diabética e Doença Cardíaca. 2007 *Arq Brás Endocrinol Metab*;51/2.
46. Harrison TR, Beeson PB, Resnik WH, Thorn GW, Wintrobe MM, eds. *Principals of Internal Medicine*. New York: The Blakiston Company; 1950.
47. Braunwald E. Heart Failure. In: Wintrobe MM, Thorn GW, Adams RD, Bennet IL, Jr Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 6th ed. New York, NY: McGraw Hill; 1970:1132-1141.
48. Radford MJ, Arnold JMO, Bennett SJ, Cinquegrani MP, Cleland JGF, Havranek EP. ACC/AHA Key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with Chronic Heart Failure. *Jour Am Coll of Cardiology* 2005, vol. 46 n° 6.
49. O'Meara E, Chong KS, Gardner RS, Jardine AG, Neilly JB, McDonagh TA. The Modification of Diet in renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 2006, 6;63-67.
50. Masson S, Latini MS, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E. Prevalence and Prognostic Value of Elevated urinary Albumin Excretion in patients with Chronic Heart Failure. Data from the GISSI- HF Trial. *Circ Heart Failure* 2009 Oct 22.
51. Coletta AP, Cullington D, Clark AL, Cleland JGF. Clinical Trials update from European Society of Cardiology meeting 2008: TIME CHF, BACH, BEAUTIFUL, GISSI HF, and HOME HF. *European Journal of Heart Failure* 2008; 1264-1267.

52. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes: Position Statement. *Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1: s79-83.

53. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE et al. Microalbuminuria independently predicts all cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC – NORFOLK) population study. *Intern Journal of Epidemiology* 2004; 33: 189-198.

54. Dunlay SM, Gerber Y, Weston AS, Killian JM, Redfield MM, Roger VL. Prognostic Value of Biomarkers in Heart Failure. Application of novel methods in the community. *Circ Heart Failure* 2009; 2: 393-400.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Projeto de Pesquisa

**Avaliação da Microalbuminúria como preditor de risco no Paciente com Insuficiência
Cardíaca Crônica Estável**

Investigador principal: Dra. Paula de Vilhena Ferradaes

O(a) senhor está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa. Antes de assinar o termo de consentimento para sua participação leia ou escute com atenção todas as informações. Tire qualquer dúvida com o médico que lhe apresentou o estudo.

O objetivo deste trabalho consiste em avaliar a taxa de eliminação de proteínas através da urina e estabelecer uma relação com a doença cardiovascular já existente. A partir dessa medição será possível não só quantificar essa eliminação de proteínas relacionando-a com a possibilidade de risco e prognóstico, além de observar seu comportamento ao longo do tratamento proposto pelo seu médico.

Se o senhor(a) aceitar participar desse estudo, o(a) senhor(a) fará uma coleta de urina da manhã e a entregará a seu médico no dia da sua consulta, nos momentos do início de seu acompanhamento bem como no final. Além disso os dados de seu prontuário serão utilizados para análise.

Este estudo não expõe o(a) senhor(a) a qualquer inconveniente.

O(a) senhor(a) é livre para participar ou desistir do estudo em qualquer momento, simplesmente comunicando ao seu médico. Se o (a) senhor(a) decidir não participar do projeto, o(a) senhor(a) vai receber o diagnóstico e tratamento normais para seu problema. A qualidade do atendimento que o(a) senhor(a) vai receber não depende da sua escolha.

Assinando esse consentimento, o(a) senhor(a) não desiste de nenhum de seus direitos. Além disso, o(a) senhor(a) não libera os investigadores de suas responsabilidades legais e profissionais no caso de alguma situação que lhe prejudique.

Qualquer informação relacionada a esse projeto com respeito ao(à) senhor(a), como história médica, exame físico, resultados de laboratório, serão mantidos em segredo e apenas as pessoas autorizadas terão acesso. Representantes do comitê de ética também podem ver seu prontuário.

Todos os dados médicos sobre o seu caso serão analisados junto com os dados dos outros participantes, mas nem seu nome nem nenhuma identificação vai aparecer nesses arquivos. Os resultados do estudo podem ser publicados, mas sua identidade não será revelada.

Dra. Paula de Vilhena Ferradaes

CRM 52-68549-6

Paciente

Rio de Janeiro, de de 2010.

