



Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira

ARISE GARCIA DE SIQUEIRA GALIL

**PREVALÊNCIA DE ANEMIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA NUM
AMBULATÓRIO DE HIPERTENSOS E DIABÉTICOS**

Juiz de Fora
2008

ARISE GARCIA DE SIQUEIRA GALIL

**PREVALÊNCIA DE ANEMIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA NUM
AMBULATÓRIO DE HIPERTENSOS E DIABÉTICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde – Área de Concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Brasileira.

**Orientador:
Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos**

**Juiz de Fora
2008**

Galil, Arise Garcia de Siqueira

Prevalência de anemia e doença renal crônica em portadores de insuficiência cardíaca sistólica num ambulatório de hipertensos e diabéticos/ Arise Garcia de Siqueira Galil; orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos. -- 2008. 155 f.

Dissertação (Mestrado Saúde Brasileira) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Doença renal crônica.
 3. Anemia. 4. Desfechos cardiovasculares. 5. Óbitos
- I. Bastos, Marcus Gomes. II. Título.

ARISE GARCIA DE SIQUEIRA GALIL

**PREVALÊNCIA DE ANEMIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA NUM
AMBULATÓRIO DE HIPERTENSOS E DIABÉTICOS**

Defendida em: 15/02/2008

BANCA EXAMINADORA

Presidente da Banca: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Orientador

Prof. Dr. Múcio Tavares de Oliveira Júnior
Universidade Estadual de São Paulo- USP

Profa. Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira de Andrade
Universidade Federal de Juiz de Fora

Aos meus filhos, José Elias e Carolina;

Ao meu esposo José Elias;

Com vocês realizei meu sonho;

A vocês, dedico meu mestrado!

Agradecimentos

À Deus, pela confiança no amanhã e pela garra de todos os dias, agradecendo sempre, um dia após o outro.

À minha mãe Ary e à querida tia Jandyra, pelos exemplos de vida, de amor e de conceitos firmes de honestidade e dignidade.

Aos meus esteios, alicerces, escadas, colos, ombros, alegrias, orgulho, carinho, todos os sentimentos acoplados num elo só: solidariedade, companheirismo, incentivo, confiança e muito, muito amor. Meus filhos e meu Zé, amo vocês!

Aos mestres da minha graduação em medicina, doutores Luiz Afonso Demolinari Prata e Alberto Aloysio Larcher de Almeida, pelo conhecimento repartido.

Um agradecimento póstumo, Prof. Euryclides de Jesus Zerbini, pelo exemplo e pela oportunidade de aprendizado.

Aos amigos da Liga de Hipertensão do IMEPEN, doutores Rogério Baumgratz de Paula e Darcília Maria Nagen da Costa, pelo companheirismo, pelo prazer do trabalho em equipe multidisciplinar.

Às amigas do grupo de estudo do SCHDO: Darcília, Margareth, Leandra, Elda, e minha sobrinha Camila, pelo apoio, carinho e conhecimento adquirido!

Aos amigos do IMEPEN, especialmente, à colega de mestrado Fabiane e Dra. Hélydy, obrigado pela convivência e a atenção dispensada.

Ao prof. Dr. Alfredo Chaoubah do Depto de Estatística – ICE – UFJF, e ao amigo Neimar Fernandes, pelo auxílio na análise estatística.

Aos colegas do mestrado, um grande carinho!

À equipe do SCHDO, em especial o carinho de Roseli, Elisene e Ana Maria, pelo apoio na organização, agendamento e retornos com os pacientes do presente trabalho.

À clínica Cardioimagem, pela ajuda em exames de ecocardiografia.

Aos pacientes que colaboraram como sujeitos desta pesquisa, meu respeito, meu carinho, minha gratidão e meu compromisso ético de retornar meu aprendizado em prol da saúde de vocês. Fica aqui também, meu respeito e carinho àqueles que se foram durante o seguimento da pesquisa.

À fundação IMEPEN, pelo apoio.

À Secretaria de Saúde, Saneamento e Desenvolvimento Ambiental do município de Juiz de Fora, pela liberação do SCHDO para realização do presente trabalho.

Um agradecimento especial a um mestre que me estimulou muito a fazer da nefrologia, grande parceira da minha cardiologia, e que transformou com o conhecimento, a minha atuação profissional. Um mestre que me deu alicerces firmes de aprendizado, de almejar mais conhecimento, de acreditar. Ao Professor Doutor Marcus Gomes Bastos, meu respeito, meu carinho e minha admiração.

À todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meus mais sinceros agradecimentos.

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) tem alta morbimortalidade que decorre de fatores causais e refratariedade ao tratamento. A doença renal crônica (DRC) e a anemia têm se associado a pior prognóstico em pacientes com IC grave, especialmente os hospitalizados. Há, porém, poucos estudos que avaliem a prevalência e as conseqüências da DRC e da anemia em pacientes com IC acompanhados ambulatorialmente.

Objetivos: Avaliar a prevalência da DRC e anemia e o impacto de desfechos cardiovasculares em portadores de IC sistólica estágios B e C.

Pacientes e Métodos: Foram estudados pacientes adultos, com idade >18 anos e diagnóstico de IC sistólica e com fração de ejeção (EF) $\leq 45\%$, selecionados do ambulatório do Serviço de Hipertensão, Diabetes e Obesidade do SUS de Juiz de Fora e acompanhados por 12 meses. A anemia foi definida como hemoglobina $< 12,0\text{g/dl}$ nas mulheres e $< 13,0\text{g/dl}$ nos homens. A reserva de ferro foi considerada adequada quando índice de saturação da transferrina encontrava-se $\geq 20\%$ e a ferritina $\geq 100\text{ng/dl}$. A filtração glomerular foi estimada pela fórmula do estudo MDRD e a DRC foi definida como proposto pelo K/DOQI da National Kidney Foundation americana. Considerou-se com desfechos cardiovasculares (CV) a ocorrência de hospitalização e/ou morte decorrente da IC. Os dados demográficos, de exame físico e laboratorial foram obtidos do prontuário dos pacientes.

Resultados: Foram avaliados 83 pacientes, com idade média de $62,7 \pm 12$ anos, sendo $56,6\%$ do sexo feminino. A média da fração de ejeção (FE) foi de $37,8 \pm 7,9\%$ e a maioria dos indivíduos ($60,2\%$) estava no estágio C. A prevalência de anemia foi de $24,09\%$; $30,30\%$ no estágio B e 20% no estágio C. A prevalência de DRC foi elevada, presente em $49,4\%$ da amostra, $42,4\%$ no estágio B da IC e 54% no estágio C. Todos os pacientes com anemia tinham reserva de ferro normal e $68,6\%$ apresentavam DRC concomitante. Os desfechos CV ocorreram em $26,5\%$ da amostra. Na estratificação dos pacientes nos estágios B e C da IC e presença ou não de DRC, evidenciou que 100% e $64,7\%$ apresentaram desfechos, respectivamente. Na análise multivariada, após ajustes para fatores prognósticos no período basal, o diagnóstico de DRC aumentou em 3,6 vezes a possibilidade de desfechos (IC $95\% 1,04-12,67$, $p=0,04$), enquanto os níveis mais elevados de sódio sérico (R $0,807$, IC $95\% 0,862-0,992$, $p=0,03$) e da fração de ejeção (R $0,925$, IC $95\% 0,862-0,942$, $p=0,03$) se mostraram protetores.

Conclusão: Na coorte de pacientes estudada, composta de pacientes com IC estágios B e C, a ocorrência de anemia foi compatível com a observada em outros estudos e com tendência de se associar com menor filtração glomerular. A DRC foi prevalente e independentemente se associou a maior risco de hospitalizações e mortes secundárias à descompensação cardíaca, especialmente nos pacientes assintomáticos.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; doença renal crônica; desfechos cardiovasculares; óbitos.

ABSTRACT

Introduction: Chronic heart failure (CHF) has a high morbidity and mortality which are consequent to etiologic factors and no response to treatment. Anemia and chronic kidney disease (CKD) have been associated to worse outcome in patients with severe hospitalized CHF. So far, there is few studies that assessed the prevalence and the consequences of anemia and CKD in outpatients with CHF. **Aim:** To study the prevalence of CKD and anemia and the impact of CV end points in patients with systolic CHF followed in an outpatient clinic. **Methods:** This is prospective cohort study, dealing with adult patients older than 18 years of age and diagnosis of systolic CHF and ejection fraction (EF) $\leq 45\%$, selected from the Hypertension, Diabetes and Obesity Outpatient Clinic of SUS of Juiz de Fora. Anemia was defined as hemoglobin $< 12,0\text{g/dL}$ in women and $< 13\text{g/dL}$ in men and women after the menopause. Normal iron store was defined when transferring saturation index was $> 20\%$ and/or ferritin $> 100\text{ng/dL}$. The glomerular filtration rate was estimated from serum creatinine using the MDRD study formula, and CKD was defined as suggested by the K/DOQI of National Kidney Foundation. CV endpoints were defined as death or hospitalization due to CHF, in 12 months follow up. Demographic and clinical data were obtained from the patients' charts. **Results:** Eighty three patients were studied, the mean age was 62.7 ± 12 years, and 56.6% were female. The EF was $37,8 \pm 7,9\%$, and the majority of the patients had stage C CHF (60,2%). The prevalence of anemia was 24,1%; 30,3% in stage B and 50% in stage C. CKD was diagnosed in 49.4% of the patients, 42,4% of the stage B and 54% in the stage C. All patients with anemia had normal iron storage, and 68,6% had concomitant CKD. Cardiovascular endpoints were observed in 26.5% of the patients. When the sample was stratified in stages B and C of CHF and presence or absence of CKD, it was found that 100% and 64.7% had CV endpoints, respectively. After adjustments for all other prognostic factors at baseline, it was observed that the diagnosis of CKD increased in 3.6 folds the hazard of CV endpoints (CI 95% 1,04-12,67, $p=0,04$), whereas higher ejection fraction (R 0,925, IC 95% 0,862-0,942, $p=0,03$) and serum sodium (R 0,807, IC 95% 0,862-0,992, $p=0,03$) were protectors. **Conclusion:** In this cohort of outpatients with CHF stages B and C, the occurrence of anemia was low and frequently associated with concomitant CKD. On the other hand, CKD was prevalent and independently associated with heightened risk for hospitalization and death secondary of cardiovascular causes, mainly in asymptomatic patients.

Key Words: heart failure; chronic kidney disease; cardiovascular outcomes; death.

Lista de abreviaturas

| | |
|-------------|---|
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| DM | Diabetes mellitus |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| DRC | Doença renal crônica |
| NHANESIII | National Health and Nutrition Examination Survey |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| SCHDO | Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade |
| EUA | Estados Unidos da América |
| SBC | Sociedade Brasileira de Cardiologia |
| ACC | American College of Cardiology |
| HVE | Hipertrofia ventricular esquerda |
| IMC | Índice de massa corporal |
| ICO | Insuficiência coronariana |
| DM1 | Diabetes mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| SM | Síndrome metabólica |
| NCEP-ATPIII | National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III |
| IAM | Infarto agudo do miocárdio |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| VALIANT | Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial |
| MDRD | Modification on Diet in Renal Disease |
| NKF | National Kidney Foundation |
| NYHA | “New York Heart Association” |
| FG | Filtração glomerular |
| BNP | Peptídeo natriurético cerebral |
| ECG | Eletrocardiograma |
| FE | Fração de ejeção do ventrículo esquerdo |
| DCV | Doença cardiovascular |
| SOLVD | Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigation |
| HOPE | Heart Outcomes Prevention Evaluation |
| CIBIS II | Cardiac Insufficienc Bisoprolol Study II |
| PCR | Proteína C reativa |
| Epo | Eritropoietina |
| EpoRHu | Eritropoietina recombinante humana |
| Hg | Hemoglobina sérica |
| Htc | Hematócrito sérico |

Figuras

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 1 | Esquema eficiente no manuseio da insuficiência cardíaca-- | 44 |
| Figura 2 | Demonstração da alta mortalidade da doença renal crônica- | 63 |
| Figura 3 | Causas da anemia na insuficiência cardíaca----- | 79 |
| Figura 4 | Hemoglobina em pacientes com insuficiência cardíaca----- | 82 |
| Figura 5 | Anemia e doença cardiovascular----- | 84 |
| Figura 6 | Algoritmo para manuseio da anemia----- | 86 |
| Figura 7 | Tratamento inicial com ferro----- | 88 |
| Figura 8 | Tratamento inicial com eritropoietina ----- | 89 |
| Figura 9 | Síndrome da anemia cardiorrenal ----- | 93 |
| Figura 10 | Desenho do estudo----- | 105 |

Quadros

| | | |
|----------|--|----|
| Quadro 1 | Estadiamento da insuficiência cardíaca crônica no adulto---- | 24 |
| Quadro 2 | Orientação terapêutica na insuficiência cardíaca----- | 44 |
| Quadro 3 | Características diferenciais entre insuficiência cardíaca diastólica e sistólica----- | 46 |
| Quadro 4 | Preditores de mau prognóstico na insuficiência cardíaca----- | 51 |
| Quadro 5 | Determinantes de mau prognóstico na insuficiência cardíaca crônica descompensada----- | 51 |
| Quadro 6 | Características clínicas dos pacientes com insuficiência cardíaca e anemia----- | 81 |
| Quadro 7 | Interação entre anemia, doença renal crônica e insuficiência cardíaca----- | 96 |

Tabelas

| | | |
|----------|--|-----|
| Tabela 1 | Classificação diagnóstica da hipertensão arterial em maiores de 18 anos----- | 26 |
| Tabela 2 | Estadiamento da doença renal crônica----- | 53 |
| Tabela 3 | Variáveis analisadas e valores de normalidade----- | 102 |

Sumário

| | | |
|-----|--|----|
| | INTRODUÇÃO----- | 16 |
| 1 | INSUFICIÊNCIA CARDÍACA----- | 20 |
| 1.1 | Definição----- | 20 |
| 1.2 | Epidemiologia e custos da insuficiência cardíaca----- | 20 |
| 1.3 | Classificação----- | 22 |
| 1.4 | Estadiamento cronológico e fatores de risco----- | 24 |
| 1.5 | Diagnóstico----- | 36 |
| 1.6 | Tratamento----- | 41 |
| 1.7 | Insuficiência cardíaca sistólica----- | 45 |
| 1.8 | Fatores agravantes e prognósticos----- | 47 |
| 2 | DOENÇA RENAL X INSUFICIÊNCIA CARDÍACA----- | 52 |
| 2.1 | Doença renal crônica----- | 52 |
| 2.2 | Doença renal crônica x doença cardiovascular----- | 59 |
| 3 | ANEMIA X INSUFICIÊNCIA CARDÍACA----- | 66 |
| 3.1 | Definição----- | 66 |
| 3.2 | Anemia, eritropoiese e metabolismo do ferro----- | 66 |
| 3.3 | Anemia e doença renal crônica----- | 73 |
| 3.4 | Prevalência da anemia na insuficiência cardíaca----- | 76 |
| 3.5 | Efeitos cardiovasculares da anemia----- | 77 |
| 3.6 | Impacto da anemia na evolução da insuficiência cardíaca----- | 81 |
| 3.7 | Tratamento da anemia na doença renal e na insuficiência cardíaca----- | 85 |
| 4 | SÍNDROME ANÊMICA CARDIORRENAL----- | |
| 5 | OBJETIVOS----- | 99 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 6 | MÉTODOS----- | 100 |
| 7 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA QUALIFICAÇÃO----- | 107 |
| 8 | JUSTIFICATIVA----- | 115 |
| 8.1 | Resultados dos objetivos primário, secundários I, II e III----- | 115 |
| 8.2 | Resultados quanto aos objetivos secundários IV e V----- | 116 |
| | Artigo submetido à publicação----- | 117 |
| 9 | COMENTÁRIOS FINAIS----- | 136 |
| 10 | CONCLUSÃO ----- | 137 |
| | ANEXOS----- | 138 |
| | Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido ----- | 138 |
| | Anexo 2: Autorização da Instituição----- | 139 |
| | Anexo 3: Resumos apresentados em congressos----- | 141 |

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM) são importantes agentes causadores de insuficiência cardíaca (IC), cuja incidência tem aumentado no Brasil e no mundo ^{1,2}. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a IC é uma das prioridades entre as enfermidades crônicas que necessitam de atenção ¹. Apesar dos avanços tecnológicos e da inclusão no arsenal de tratamento da IC de inúmeros medicamentos que auxiliam na melhora clínica da síndrome, o custo total é um grande agravo, com repercussões socioeconômicas elevadas, devido ao tratamento medicamentoso, internações, perda da produtividade, aposentadorias precoces, cirurgias, marca-passos e transplantes cardíacos ³. Em suma, trata-se de uma patologia cara, freqüentemente incapacitante e de elevada mortalidade ^{1,2}. Grande parte das repercussões desfavoráveis da IC é representada pela IC sistólica, complicação secundária ao inadequado manejo clínico e assistência relativos a HAS e DM ^{4,5}.

Vários estudos identificam os fatores prognósticos e de agravamento da IC, na tentativa de poder reduzir suas repercussões desfavoráveis, através do reconhecimento precoce ^{6,7,8,9,10,11,12,13}. Nos últimos cinco anos, aumentou o número de publicações a respeito da importância da anemia e da doença renal crônica (DRC) como preditores independentes para mortalidade na IC ^{11,12,14,15,16}. Contudo, ainda hoje, nos deparamos com grandes ensaios científicos sobre o tema, dos quais, freqüentemente, pacientes portadores de DRC são excluídos. Portanto, a DRC não tem sido valorizada como fator de risco para progressão tanto de doença cardiovascular de forma global quanto para IC especificamente ¹².

A anemia é comum em pacientes com IC e, habitualmente, não é corrigida. Apresenta relação direta com a severidade da IC, com o número de hospitalizações e aumento da mortalidade, desnutrição e, possivelmente, com a progressão da DRC ^{15,17,18}. Segundo Silverberg e cols. (2003), 40% a 50% dos pacientes com IC possuem hemoglobina sérica menor que 12g/dl. Os autores sugerem que a correção da anemia melhora a gravidade da IC e da DRC, independentemente da presença de HAS, DM ou outras causas. A referida correção é traduzida pela melhora da classe funcional, redução da resistência ao tratamento e às hospitalizações, como pela estabilização da função renal ^{3,19}.

Muitos pacientes portadores de anemia e de DRC têm alta prevalência de IC, que chega a 50% ou mais, dependendo da faixa etária analisada e da classe funcional, como abordado em diversas revisões ²⁰. O estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) aponta a ocorrência de IC 15,1 vezes mais comum em pacientes portadores de DRC do que naqueles sem a doença, e a sua gravidade relacionou-se linearmente com a redução da filtração glomerular ²¹. A redução da função renal é vista de forma precoce e prevalente entre pacientes portadores de IC ^{20,21,22}.

A relação entre IC, DRC e anemia é conhecida como síndrome da anemia cardiorrenal e foi primeiramente descrita por Silverberg e cols ²³. Em sua descrição original, os autores chamaram a atenção sobre o impacto desfavorável da IC na função renal e anemia, e dessas na IC. A anemia aumenta a gravidade da descompensação cardíaca; também piora a função renal e acelera a progressão para tratamento dialítico (comparando-se com indivíduos sem anemia). A descompensação da IC pode levar à rápida

deterioração renal e causar anemia. A DRC tanto pode causar anemia como piorar a severidade da IC. Em estudo seminal, Silverberg e cols mostram que o tratamento da IC com os medicamentos habitualmente empregados não eram suficientes para a compensação dos pacientes. Contudo, com a concomitante correção da anemia por meio da eritropoietina subcutânea e, em alguns casos, ferro intravenoso, houve possibilidade de melhora clínica ²³. Nesse trabalho ficaram evidentes os efeitos salutares da correção da anemia, traduzidos pela melhora da função cardíaca, da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, da classe funcional e da estabilização ou melhora da filtração glomerular ²³.

A maioria dos estudos descritos até o momento demonstrou a relação da DRC, anemia e outros fatores no agravamento e progressão da IC em ambiente hospitalar, ou seja, em estágios mais severos da doença ^{11,15,20,21,22,23,24,25,26,27,28}.

São raras as publicações que analisam estas associações de forma precoce da IC em ambiente ambulatorial. Estudos brasileiros revelam a importância da DRC, anemia e de outros fatores prognósticos na IC ^{3,12,18,29,30,31,32,33}. Mais recentemente, foi formulada a hipótese da disfunção renal como fator de risco independente para mortalidade na IC em ambulatório, onde os autores demonstraram que pacientes portadores de IC com disfunção sistólica assintomática ou não, teriam uma maior velocidade de perda da função renal, associando-se à maior mortalidade, independente da piora da IC ou da função renal de base ¹⁶.

Observa-se que a presença da anemia e da DRC tem sido pouco pesquisadas em pacientes portadores de IC num estágio cronológico mais precoce da doença. Pela sua relevância, tal observação nos motivou a

investigar estes fatores em pacientes portadores de IC sistólica acompanhados em um ambulatório de hipertensos e diabéticos do Sistema Único de Saúde (SUS).

O Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade (SCHDO) é um serviço de atenção secundária, responsável no município de Juiz de Fora, Estado de Minas Gerais, pelos pacientes hipertensos estágio 3 grupo C, diabéticos tipo 2 portadores de complicações, diabéticos tipo 1 de difícil controle clínico, obesos grau 3, com co-morbidades associadas, procedentes das unidades básicas de saúde do referido município. O SCHDO é composto de equipe multidisciplinar, responde pela assistência aos pacientes admitidos além de educação continuada e combate aos fatores de risco cardiovasculares e busca da redução de complicações. Para tal ação, é composto por pólos satélites, com a finalidade de combater os fatores de risco individualmente, assim como as maiores complicações da HAS e DM. Dentre eles, se destacam o pólo de atividade física, pólo de tabagismo, pólo de obesidade, pólo de assistência odontológica, pólo da criança e adolescente, pólo do pé diabético, pólo da insuficiência cardíaca. O pólo de insuficiência cardíaca visa melhorar a qualidade de vida de seus portadores, através de reuniões educativas em grupo quanto ao tratamento não medicamentoso da IC, seguimento agendado, controle clínico e de exames complementares, dispensação medicamentosa.

1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

1.1. Definição

Insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa, classicamente definida como a falência do coração em propiciar suprimento adequado de sangue, em relação ao retorno venoso e às necessidades metabólicas teciduais, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento, com resposta inadequada do débito cardíaco e a elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica ¹.

1.2. Epidemiologia e Custos da IC

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo. A IC tem sido considerada um problema de saúde pública, tendo em vista os elevados custos e o crescente número de admissões hospitalares ^{26,34}. Nos últimos anos, o aumento progressivo da incidência de IC tem decorrido das melhorias na assistência às doenças circulatórias, isquêmicas e à HAS, aumentando o número de pessoas vulneráveis ao desenvolvimento da IC, além da contribuição do envelhecimento progressivo da população ^{1,8,27,34}.

No Brasil, o SUS é responsável por mais de 75% das hospitalizações por IC. As despesas por este tratamento, tanto aqui como nos Estados Unidos da América (EUA) representam cerca de 4% dos gastos com a saúde ^{35,36}. Foi observado que a mortalidade intra-hospitalar decorrente da IC foi maior no Brasil que nos EUA, onde cerca de 20% de todas as internações anuais em indivíduos acima de 65 anos devem-se à IC ^{8,26}. Esta informação coincide com estimativas brasileiras, segundo as quais aproximadamente 15%

de nossa população são idosos (indivíduos com idade acima de 65 anos), faixa etária esta responsável pela maior frequência de internações por IC ¹. No ano de 2002, a IC foi considerada a terceira causa de hospitalização no Brasil. Confirmando as estimativas, 68,70% dos casos ocorreram em pacientes com idade acima de 60 anos ³⁶. Segundo o DATASUS, em 2004, ocorreram 334.330 internações por IC no Brasil, com registro de 25.000 óbitos dela decorrentes ⁴.

Nossos dados epidemiológicos são similares aos dos países desenvolvidos quanto à morbimortalidade, contudo diferem nos recursos investidos, que são muito aquém dos referidos por grandes centros ³⁶. Estudos randomizados recentes incluíram os efeitos de intervenções na frequência de admissões hospitalares por esta patologia, na tentativa de redução de custos ²⁶. Vários estudos brasileiros descreveram o impacto financeiro gerado pela IC quanto aos seus custos diretos e indiretos, muitas vezes, subestimados pelo SUS ^{2, 5,6,37}. O valor deste impacto atesta a importância social das doenças cardiovasculares para o SUS ³⁸.

Apesar da implementação nos últimos anos de estratégias efetivas em reduzir a letalidade dos pacientes portadores de falência cardíaca, as taxas de mortalidade decorrentes da doença permanecem elevadas ^{1,26,34}. É importante reconhecer que a IC tem etiologia multifatorial, representando via final comum da maioria das cardiopatias e atuando de forma linearmente desfavorável na qualidade de vida de seus portadores ³⁰. Apesar do reconhecimento de ser a IC um grande problema de saúde pública, não têm sido incentivados protocolos que detectem esta doença em seus estágios mais precoces, como ocorre na investigação do câncer de próstata ou da

osteoporose, por exemplo. Ressalta-se que a IC é patologia prevenível, tanto pelo controle da pressão arterial, como de outros fatores de risco cardiovasculares, presentes na evolução natural da doença ²⁶.

1.3. Classificação

Classificação Etiológica:

- A- Anormalidades Mecânicas: sobrecarga de pressão (resistência ao fluxo de saída, como na HAS e estenose aórtica); sobrecarga de volume (regurgitação valvar), primária ou secundária à dilatação valvar; doença pericárdica (tamponamento); doença restritiva (miocárdica, endocárdica);
- B- Falência miocárdica: primária ou secundária;
- C- Arritmias: bradiarritmias ou taquiarritmias.

Classificação funcional (pela New York Heart Association- NYHA):

- I- Sem limitações às atividades físicas habituais;
- II- Limitação discreta à atividade física habitual e assintomático em repouso;
- III- Limitação acentuada à atividade física habitual e assintomático em repouso;
- IV- Sintomático em repouso ^{37,39};

Classificação prognóstica (estadiamento cronológico) da IC (estágios):

Uma forma recomendada pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia 1 e *American College of Cardiology* (SBC/ ACC)¹⁰ de se avaliar a IC quanto à sua evolução e características clínicas e morfológicas a dividiu em quatro estágios, a saber:

Estágio A - pacientes de alto risco para IC, como HAS, DM, abuso de álcool, cardiotoxicidade, febre reumática, história familiar de cardiopatia, tabagismo, sem apresentar sintomas clínicos ou anormalidades funcionais ou estruturais da patologia;

Estágio B - pacientes com hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) ou fibrose, dilatação do ventrículo esquerdo ou hipocontratilidade, valvopatias ou IAM, que já desenvolveram cardiopatia estrutural sabidamente associada à IC, mas sem apresentar sinais ou sintomas de IC;

Estágio C - sintomas prévios ou presentes, associados com cardiopatia estrutural;

Estágio D - cardiopatia estrutural e sintomas acentuados em repouso, apesar da terapia máxima, necessitando de intervenções especializadas.

O quadro 1 demonstra esta classificação.

QUADRO 1: Estágios da insuficiência cardíaca (IC) crônica no adulto

| <i>Estágios da IC</i> | <i>Descrição</i> | Fatores etiológicos |
|---|---|---|
| A (Pacientes de alto risco) | Presença de condições clínicas associadas ao desenvolvimento dessa enfermidade. Tais pacientes não apresentam nenhuma alteração funcional ou estrutural do pericárdio, miocárdio ou valvas cardíacas e nunca apresentaram sintomas ou sinais de IC. | Hipertensão arterial, insuficiência coronariana, diabetes mellitus, história de cardiotoxicidade, tratamento por drogas ou abuso de álcool, história pessoal de febre reumática, história familiar de cardiomiopatia. |
| B (Disfunção ventricular assintomática) | Pacientes que já desenvolveram cardiopatia estrutural sabidamente associada à IC, mas que nunca exibiram sinais ou sintomas de IC. | Hipertrofia ventricular esquerda ou fibrose, dilatação ventricular esquerda ou hipocontratilidade: valvulopatia ou infarto do miocárdio. |
| C (IC sintomática) | Pacientes com sintomas prévios ou presentes de IC associados com cardiopatia estrutural subjacente. | Dispnéia ou fadiga por disfunção ventricular esquerda sistólica; pacientes assintomáticos sob tratamento para prevenção de IC. |
| D (IC refratária) | Pacientes com cardiopatia estrutural e sintomas acentuados de IC em repouso, apesar da terapia clínica máxima, e requerem intervenções especializadas. | Pacientes hospitalizados por IC ou que não podem receber alta; pacientes hospitalizados esperando transplante; pacientes em casa sob tratamento de suporte IV ou sob circulação assistida; pacientes em unidade especial para manejo de IC. |

Fonte: Adaptação das II Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002; 79 (supl IV)

1.3. Estadiamento cronológico e fatores de risco:

A classificação da IC em estágios trouxe uma grande ajuda para a assistência e na identificação de fatores causais de forma mais precoce.

Principais fatores de risco para o estágio A:

1.4.1. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS):

A HAS tem sido reconhecida como o principal fator de risco para a morbidade e mortalidade precoces causadas por doença cardiovascular, correspondendo de 15% a 20% da população brasileira. Estudos

epidemiológicos indicam que níveis elevados de pressão arterial aumentam o risco de lesões em órgãos-alvo, como doença vascular cerebral, doença coronariana, IC e DRC ⁴⁰. Fatores de risco cardiovasculares associados à presença de HAS, como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), presença de DM, dislipidemia, tabagismo e baixa filtração glomerular, foram relacionados a uma maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e, conseqüentemente, de doença cardiovascular ⁴¹. Modificações efetivas nestes fatores têm o potencial de prevenir HAS, reduzir seus níveis e seus agravos ⁴⁰.

Segundo as IV Diretrizes Brasileiras sobre Hipertensão Arterial 2004, consideramos como medida da pressão arterial normal valores que se encontram iguais ou menores que 130x85 mmhg ⁴². Admite-se, porém, que a pressão arterial ideal poderá ser recomendada como valores ainda menores, na dependência de suas complicações secundárias. Justificativa adequada para o bom controle pressórico encontra alicerces em grandes estudos epidemiológicos, segundo os quais a redução de eventos cardiovasculares por meio desta estratégia, aliado ao tratamento efetivo da HAS, será capaz de reduzir os referidos eventos e mudar o prognóstico desta população ^{43,44}. HAS, seja primária ou secundária, é o fator de risco mais importante para a redução progressiva da filtração glomerular, sendo tanto marcador de risco cardiovascular como de DRC ⁴⁰.

A Tabela 1 descreve a classificação da HAS.

TABELA 1- Classificação Diagnóstica da Hipertensão Arterial em maiores de 18 anos:

| PAS (mmHg) | PAD(mmHg) | Classificação |
|------------|------------|------------------------------|
| <130 | <85 | Normal |
| 130-139 | 85-89 | Normal limítrofe |
| 140-159 | 90-99 | Hipertensão leve (estágio 1) |
| 160-179 | 100-109 | Hipert. moderada (estágio 2) |
| > ou = 180 | > ou = 110 | Hipert. Grave (estágio 3) |
| > ou = 140 | > ou = 90 | Hipertensão isolada |

Fonte: Adaptação IV Diretrizes Brasileiras sobre Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2004; 82(Supl IV):7-14.
Onde: PAS = pressão arterial sistólica e PAD = pressão arterial diastólica.

A HAS é reconhecida como uma das principais causas de IC e aumenta em duas a três vezes o seu desenvolvimento, sendo importante fator de progressão. Sua principal complicação é a insuficiência coronariana (ICO), que representa a principal causa de IC no mundo. No estudo de Framingham, foi observado que 90% dos pacientes com IC eram portadores de HAS ⁴².

A IC pode decorrer do somatório da sobrecarga hemodinâmica da HAS associada com a sobrecarga de volume decorrente da ICO. Como já mencionado, o tratamento efetivo da HAS e a manutenção do controle pressórico reduzem drasticamente o risco de eventos cardiovasculares, incluindo a IC, independente da faixa etária acometida ^{42,45}.

1.4.2. Diabetes mellitus tipo 2

Estima-se que o diabetes mellitus esteja presente em cerca de 7,6% da população brasileira, decorrente de uma deficiência total ou parcial de insulina produzida no organismo. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), insulino-

dependente, deve-se à falência abrupta de produção de insulina, sendo de aparecimento mais comum na infância e adolescência e com prevalência em torno de 10%.

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) perfaz 90% da prevalência do diabetes mellitus, sendo observado mais freqüentemente na fase adulta, estando intimamente ligado à resistência à insulina, obesidade central e com forte caráter hereditário. O DM2 tem como principal causa de mortalidade a doença arterial coronariana ⁴⁶.

O estudo de Framingham demonstrou maior risco de doença cardiovascular em pacientes diabéticos, especialmente mulheres insulino-dependentes, nos quais a doença mostrou-se mais extensa e mais severa ⁴⁵. A disfunção endotelial no DM2 é demonstrada em fases iniciais da moléstia, mesmo antes do aparecimento da hiperglicemia, tendo papel fundamental no acometimento aterosclerótico macrovascular e possivelmente está ligada à inflamação e resistência à insulina. A interação entre inflamação, diabetes e aterosclerose sugere contribuição concomitante do processo inflamatório na patogenia de ambas as doenças ⁴⁷.

O DM é freqüentemente acompanhado de HAS, havendo uma forte relação entre DM, remodelamento cardíaco e HVE, um importante precursor de IC. Conseqüentemente, pacientes portadores de DM têm alta incidência de IC, com múltiplas adaptações bioquímicas e funcionais no miocárdio ²⁶. Valores anormais de glicemia levam à cardiopatia diabética independente da aterosclerose coronária e são responsáveis por alterações envolvendo características do miócito, matrix extracelular, microcirculação, além da maior incidência de eventos intra-hospitalares ^{48,49}.

Em suma, as complicações do DM2 e da HAS se assemelham e refletem o comprometimento do descontrole pressórico e glicêmico tanto na macro como na microcirculação, atingindo anormalidades cerebrovasculares, retinianas, cardiovasculares, renais, e comprometimento vascular periférico ⁴².

1.4.3. Tabagismo

A presença do tabagismo tem a característica de acelerar o processo de envelhecimento dos vasos arteriais, determinando o aparecimento de aterosclerose precoce. A nicotina age reduzindo aporte de oxigênio para a periferia por sua potente ação vasoconstritora, havendo acúmulo de radicais livres, também deletérios para a parede dos vasos. Além da mesma, o processo é perpetuado por outras substâncias presentes no tabaco, como o monóxido de carbono, alcatrão, entre outras. Reações inflamatórias mantêm a disfunção endotelial ⁵⁰. O tabagismo é fator de risco independente mais importante para a ocorrência de lesões vasculares ⁵¹, promovendo aterosclerose em diferentes leitos incluindo a microcirculação, sendo responsável por anormalidades tanto aterogênicas como pró-trombóticas e de favorecimento à vasoconstrição ⁵².

1.4.4: Obesidade

A obesidade é um dos fatores mais importantes na gênese da HAS. Estima-se que nos EUA, 65% a 75% da população seja portadora de sobrepeso e obesidade. Poderá ser fator causal tanto para HAS, DM, DRC como para IC, estando associada a inúmeros fatores de risco cardiovasculares

A obesidade extrema é reconhecida como fator de risco para IC de forma linear. A relação entre o IMC e a IC foi estudada em Framingham, numa população de 5.881 pacientes, em que a obesidade estava associada à presença de HVE e dilatação ventricular. Foi observado que, a cada aumento de um ponto do IMC, havia um acréscimo de cinco a sete vezes para homens e mulheres, respectivamente, para o risco de desenvolver IC. O aumento do IMC é fator de risco para HAS, DM e dislipidemia, que aumentam a prevalência de IAM e, conseqüentemente da IC; está relacionado ao remodelamento ventricular, à esteatose hepática não-alcoólica e à lipoapoptose ⁴⁷.

1.4.5. Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) está presente em cerca de 21,8% da população americana. É composta do agrupamento de três ou mais dos fatores de risco cardiovasculares como HAS, obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, alteração no metabolismo da glicose, segundo a NCEP-ATPIII (*National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III*) e I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica, 2004, ou acrescentando outros marcadores como a microalbuminúria e distúrbios da coagulação, segundo a OMS. A presença deste conjunto predispõe ao maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares, como ICO, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), IC, DRC, elevando a mortalidade cardiovascular total ⁵³. Os fatores de risco que, de forma independente são associados à IC, também compõem a SM, cuja coexistência agrava o prognóstico de seus portadores ⁴⁷. Os componentes da SM estão incluídos, normalmente, como fatores determinantes do estágio A da IC. Sendo assim, a SM tem papel

significativo no desenvolvimento da IC, por isso é importante reconhecer precocemente os fatores de risco cardiovasculares e intervir de forma agressiva. O objetivo deste reconhecimento é a redução de agravos.

O desenvolvimento de lesão estrutural miocárdica progressiva pode resultar em completo prejuízo no desempenho do ventrículo esquerdo, comprometimento do papel do coração de manter a adequada perfusão tecidual e o equilíbrio entre a oferta e o consumo tissular. A SM também pode ser importante causa de DRC, que representa o maior fator de risco para estágio final da doença, doença cardiovascular e mortes prematuras. Um estudo transversal realizado pelo NHANES III, de 1988 a 1994, observou que, à medida que se aumentava o número de fatores de risco para SM, havia um acréscimo linear para desenvolvimento de microalbuminúria e DRC, independentes da idade, sexo, raça ⁵⁴.

Principais fatores para o estágio B:

1.4.6. Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo (HVE)

O estado de hipertrofia ventricular se caracteriza quando uma sobrecarga de pressão ou de volume é imposta ao coração, ocorrendo um aumento do estresse parietal (sistólico e diastólico), que é transmitido aos componentes do coração, induzindo respostas celulares e levando ao remodelamento cardíaco e, progressivamente, ao aumento da massa ventricular e da espessura das paredes. Inicialmente ele se presta à normalização da pressão dentro da câmara cardíaca, restaurando a função de bomba do coração ⁵⁵.

Até certo ponto, a HVE pode ser considerada compensatória e protetora. Com a manutenção desta sobrecarga, ela tornar-se-á preditora de eventos cardiovasculares, pois, há longo prazo, as alterações da geometria e na massa ventricular se associarão a um pior prognóstico cardiovascular. A HVE está associada a alterações estruturais que se relacionam à deterioração das propriedades do coração, como mudanças na contratilidade, na eletrofisiologia e na perfusão miocárdica, levando às complicações como ICO, IC, arritmias e morte súbita ⁵⁵.

A HVE e o remodelamento ventricular também estão relacionados à disfunção diastólica, primeiro sinal clínico da HVE. Dependendo de diversos fatores, entre eles, o tempo e o grau de sobrecarga cardíaca, o prejuízo da contratilidade levará à disfunção sistólica. Esta transição é influenciada por uma série de fatores desde hemodinâmicos, moleculares, como genéticos. Destes, poderemos citar a participação do fenômeno de “*down regulation*” dos receptores betaadrenérgicos, do estresse oxidativo mediado ou não por aumento da ação da angiotensina II, da presença de citocinas pró-inflamatórias, modificação de proteínas reguladoras de cálcio, da expressão gênica de proteínas fetais e da apoptose ⁵⁶.

Mecanismos extracardíacos também se encontram envolvidos, tendo tido grande destaque a ativação do eixo neuro-humoral. O excesso da ativação do sistema nervoso simpático e renina angiotensina-aldosterona leva ao aumento ainda maior da resistência vascular periférica, ao controle anormal dos reflexos autonômicos, alteração da homeostase do sódio, à depleção cardíaca de noradrenalina, além de alterações metabólicas (metabolismo da glicose e lipídico) e disfunção endotelial sistêmica ^{55,56}.

Sabe-se que a piora do desempenho sistólico é precedida pela alteração da função diastólica quando do aparecimento dos sinais clínicos de IC. A disfunção diastólica pode ser decorrente de fibrose miocárdica provocada por fatores circulantes e teciduais, como angiotensina II, catecolaminas, aldosterona e TGF- β 1²⁹. Em síntese, a HVE não representa apenas um mecanismo de compensação da pós-carga imposto ao coração. A ocorrência de eventos cardiovasculares é significativamente maior na presença de HVE, sendo a sua regressão associada à melhora da função cardíaca e ao prognóstico de seus portadores¹⁸.

1.4.7. Insuficiência coronariana aguda/ infarto agudo do miocárdio

A etiologia isquêmica na IC geralmente denota pior prognóstico quando comparado com IC de origem não isquêmica, sendo responsável por dois terços dos pacientes com IC devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. A isquemia é a causa mais importante de redução da reserva contrátil miocárdica⁵⁵. Sabe-se que o endotélio tem uma crucial relação com a regulação do tônus vascular, fatores de crescimento, resposta inflamatória, coagulação e adesão plaquetária, condições estas comuns para a predisposição de aterosclerose e doença arterial coronariana. A disfunção endotelial pode levar à HVE, alteração no remodelamento cardiovascular e relação direta com aterosclerose vascular. Algumas intervenções podem reduzir a disfunção endotelial e seus agravos, como a mudança no estilo de vida, uso de estatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina 1, redução do colesterol e das lipoproteínas de alta- densidade⁵⁷.

A fisiopatologia da síndrome isquêmica aguda é comum a todas as suas formas de apresentação. Considera-se que a ruptura da placa e a trombose sejam as responsáveis pela conversão da doença coronariana da forma estável para a instável. O estudo VALIANT (Braço do estudo *Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial*) avaliou pacientes com IAM complicados com HVE, disfunção ventricular esquerda e sinais de IC, medicados com IECA, Valsartan ou ambos, em que a FG foi estimada pelo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), preconizada pelo *National Kidney Foundation*. Os autores demonstraram a presença de DRC como fator de risco cardiovascular independente, estando associada a uma maior prevalência de IAM, disfunção ventricular e IC ¹¹.

1.4.8. Doença Renal Crônica (DRC)

Esse subitem será detalhado adiante.

Principais fatores do estágio C

1.4.9. A importância da detecção de sinais e sintomas na IC

Na maioria das formas de IC, a inapropriada perfusão tecidual é conseqüente à redução do débito cardíaco. Inicialmente, o comprometimento se manifesta durante a realização de um exercício. Com a progressão do quadro, há maior queda relativa do débito durante o esforço e, finalmente, redução do débito em repouso. O mecanismo responsável pelas manifestações clínicas de IC pode ser a disfunção sistólica, diastólica, ou ambas; sendo uma síndrome de limitação funcional, acompanhada por indícios objetivos de retenção hídrica traduzida por sinais de congestão venocapilar

pulmonar e ou congestão venosa sistêmica. O diagnóstico precoce possibilita tratamento adequado e redução de morbimortalidade ⁵⁸. A limitação da tolerância aos esforços habituais tem sido utilizada para estimar a gravidade da IC desde 1964 até os dias atuais, por meio da classificação proposta pela “*New York Heart Association*”- NYHA ¹.

A presença de sintomas em pacientes com IC é responsável por internações e reinternações em cerca de 30% a 50% após três a cinco meses, sendo a manifestação de congestão sua causa mais prevalente. O diagnóstico de congestão não é tarefa fácil, pois a drenagem linfática, adaptada por hipertrofia compensatória, mantém os alvéolos livres de líquido e com acúmulo no interstício, gerando dispnéia. Seus maiores achados são ortopnéia, turgência jugular, refluxo hepatojugular ⁵⁹. Ao buscarmos otimizar o tratamento na IC descompensada, significa reduzirmos pressões de enchimento e, conseqüentemente, sintomas. Desta forma, o estado hipervolêmico tem valor prognóstico ⁶⁰.

A dispnéia pode corresponder a equivalentes anginosos e, na IC, relaciona-se à redução de sobrevida. Dispnéia sem causa aparente tem grande relação com ICO e com aumento da incidência de eventos cardiovasculares, podendo ser definida como a dificuldade laborativa ou desconforto respiratório ou como sintoma inespecífico provocado por estimulação dos pulmões e da musculatura respiratória ⁶¹. O valor prognóstico da B3 e estase jugular não está bem estabelecido em IC. Ambos, porém, são fatores independentes para internação e progressão da IC. A presença de um ou outro ou ambos aumenta o risco de mortes por todas as causas. B3 é fator prognóstico independente para IC descompensada ^{13, 58}. A pressão de pulso equivale à subtração da

pressão arterial sistólica da pressão arterial diastólica sobre a pressão arterial sistólica.

Estima-se que, se menor que 25%, o índice cardíaco estará em torno de 2,2 l/ min/SC. A depressão presente em pacientes com IC também se relaciona com pior prognóstico, aumento do número de readmissões hospitalares (idade avançada, com piora funcional, descontinuidade do tratamento, poder socioeconômico), gerando maior custo do tratamento ³³. A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é comum em pacientes com IC, normalmente de origem central. Sua prevalência varia entre 30% a 50%, sendo gerada por baixo débito ou hipóxia recorrente. O padrão de respiração de Cheyne-Stokes é marcador independente de mau prognóstico e provavelmente participa do círculo vicioso que contribui para a deterioração cardíaca ^{62,63}.

Pacientes portadores de IC tendem a apresentar morte súbita (MS) nove vezes mais que a população geral, segundo os dados de Framingham. A fração de ejeção (FE) será o mais importante marcador de risco para MS, independente da presença de arritmias ⁶³. Pacientes desnutridos normalmente apresentam maior mortalidade, e independe da fração de ejeção ⁶⁵. A presença de níveis de hemoglobina séricos menores que 12/dl aumenta a mortalidade e hospitalização em proporção linear com a severidade da anemia ²².

Principal determinante do estágio D

1.4.10. Choque cardiogênico

O choque cardiogênico caracteriza-se por hipotensão arterial grave (pressão arterial sistólica abaixo de 90mmhg ou 30% abaixo da basal), por um período mínimo de 30min, acompanhada de sinais de hipoperfusão

tecidual e disfunção orgânica (taquicardia, palidez, extremidades frias, confusão mental, oligúria e acidose metabólica), de etiologia cardíaca (IAM, miocardiopatias, valvopatias, arritmias). É uma complicação responsável por 60% da mortalidade de pacientes hospitalizados ⁵⁵.

1.5. Diagnóstico

1.5.1. Diagnóstico clínico, através do estadiamento da IC.

1.5.2. Avaliação por exames complementares

- Laboratorial:

Implica avaliar a gravidade e a presença de condições clínicas associadas, em especial, a presença de anemia, policitemia, insuficiência renal, síndrome nefrótica, hipertireoidismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus, entre outras.

De uma forma geral, temos como exames básicos: hemograma, glicemia de jejum, creatinina sérica, sódio, potássio, urina 1. Perfil lipídico, função tireoideana, em situações especiais ¹. Como será mencionado posteriormente, a creatinina sérica será usada para estimar a filtração glomerular (FG);

- Dosagem de peptídeo natriurético cerebral ou B (BNP) pode ser usada como auxílio diagnóstico na sala de emergência, para determinação de gravidade de pacientes com IC, diagnóstico diferencial em relação a outras doenças, diagnóstico de IC diastólica isolada, monitorização do tratamento e avaliação da resposta terapêutica, rastreamento da disfunção ventricular em população geral ¹;

- Radiografia de tórax: o achado de aumento de área cardíaca na IC é freqüente, mas não exclui a doença (como nas IC diastólicas)¹;

- Eletrocardiograma (ECG):

A miocardiopatia dilatada está presente entre cinco a oito pacientes para cada 100.000 habitantes. O ECG refletirá as sobrecargas das câmaras, os distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular, as alterações do ritmo cardíaco, do segmento ST e da onda T. O bloqueio de ramo esquerdo está presente de 15% a 20%, enquanto o bloqueio de ramo direito é raro, exceto na Doença de Chagas. Alterações do segmento ST geralmente são secundárias. A fibrilação atrial aguda reflete aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo de maneira abrupta. Taquicardias ventriculares não sustentadas ocorrem de 15% a 60%, enquanto que taquicardias ventriculares sustentadas ocorrem em torno de 10% dos casos. Bloqueio atrioventricular total é raro ⁶⁶.

A HVE é a manifestação mais comum, presente em cerca de 50% a 60% dos ECG. Sua presença sugere dano miocárdico significativo, alia-se à presença de arritmias cardíacas (mais freqüentemente, taquicardia sinusal, ectopias atriais e ventriculares), sendo um dos maiores marcadores de morbimortalidade cardiovascular. Torna-se prioridade clínica a sua detecção precoce por meio de métodos efetivos e de baixo custo, como o ECG. Este se caracteriza pela fácil execução e pelo baixo custo, além de alta especificidade e baixa sensibilidade, sendo por isto, o método mais usado para esta finalidade

⁶⁷.

São métodos reconhecidos mundialmente para detecção de HVE ao ECG: Sokolow-Lyon: somatória da maior onda R da derivação V5 ou V6 com a onda S de V1 > 35mm; Sokolow-Lyon-Rappaport: somatória da maior onda R da derivação V5 ou V6 com a onda S de V2 < 35mm; White-Bock:

somatória da onda R na derivação D1 com a onda S na derivação D3 menos a somatória da onda R na derivação D3 com a onda S na derivação D1. 17mm; Romhilt e Estes: leva em consideração amplitudes da onda R ou S em derivações de membros e precordiais, alterações do segmento ST-T, onda P na derivação V1, desvio e duração do QRS e tempo inicial da deflexão intrinsecóide do QRS; Cornell: somatória da amplitude da onda R na derivação aVL com a onda S na derivação V3 > 28mm em homens e > 20mm em mulheres. Gasperin et al (2002) realizaram um estudo com o objetivo de determinar qual critério eletrocardiográfico apresentaria maior sensibilidade na detecção de sobrecarga ventricular esquerda para homens e mulheres. Os resultados revelaram que o critério eletrocardiográfico de Cornell foi o método com maior sensibilidade nas mulheres e o de Sokolow-Lyon-Rappaport nos homens, diferenciando da análise de Casale et al ^{67,68}.

- Eletrocardiografia dinâmica (Holter), estudo eletrofisiológico intracavitário, avaliação funcional e qualidade de vida podem ser utilizados ¹. O teste de caminhada de seis minutos avalia a capacidade física e prediz sobrevida na IC, sendo a distância da caminhada, marcador de pior prognóstico e pior condição clínica em IC NYHA II e III ⁶⁹. O teste de esforço torna-se importante para detecção de ICO, sendo amplamente usado para grupos de risco intermediário. O teste de stress contribui também para melhora da assistência a indivíduos sem angina. Exames de "stress" podem ser indicados para avaliação de dor precordial atípica, porém sabe-se que a ausência de dor não exclui a presença de ICO, como ocorre nos diabéticos ^{1, 61}. Cardiologia nuclear e outros métodos de imagem são indicados para avaliação funcional e prognóstica da IC, principalmente em pacientes com doença coronariana. Contribuem para

avaliação da função biventricular global, detecção de anormalidades na contratilidade segmentar e reserva funcional ventricular e, em circunstâncias especiais, a atividade inflamatória no miocárdio ¹.

- Avaliação hemodinâmica e angiocardiográfica, indicada em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana, com disfunção ventricular importante, no momento da avaliação clínica ou prognóstica, ou por ocasião da definição de tratamento clínico ou cirúrgico; avaliação hemodinâmica à beira do leito; biópsia endomiocárdica, entre outros ¹.

-Ecodopplercardiografia:

A ecodopplercardiografia fornece informações anatômicas e funcionais do coração, de forma rápida, segura e largamente disponível. Permite aferir dimensão das câmaras cardíacas, da configuração geométrica, da espessura das paredes, da massa miocárdica, da função sistólica segmentar, da presença de trombos. A fração de ejeção (FE) é o índice mais usado para a avaliação da função sistólica. Além destas informações, podemos acrescentar padrões hemodinâmicos, também possíveis de detecção por meio da ecodopplercardiografia ⁶⁰.

Se o ventrículo esquerdo tem alterações segmentares, é fundamental que se utilizem métodos baseados na ecodopplercardiografia bidimensional, como o método de Simpson, para o cálculo da função. A FE e outros índices avaliadores da função global do VE são dependentes das condições de pré e pós-carga. Para a avaliação da disfunção diastólica, existem padrões bem estabelecidos para indicar menor ou maior grau de disfunção, segundo os quais, tipo I representa disfunção leve ou padrão de

relaxamento alterado; tipo II, disfunção moderada ou padrão pseudonormal e tipo III, com disfunção importante ou padrão restritivo ¹.

O índice de massa ventricular esquerda de portadores de insuficiência cardíaca demonstrou associação com a idade, o sexo, a etiologia e o diâmetro do átrio esquerdo, sendo que o seu aumento associou-se à redução da fração de ejeção. A hipertrofia ventricular esquerda foi identificada como um fator de risco de mortalidade e morbidade cardiovascular no estudo de Framingham. A estimacão ecocardiográfica da massa ventricular esquerda acrescentou informação prognóstica a outros fatores de risco cardiovascular, sendo que a observação clínica de estudos ecocardiográficos e de necropsia permitem a hipótese de que a massa ventricular esquerda possa ser uma variável relevante no prognóstico de portadores de IC ⁶⁰.

Foi formulada uma hipótese de que a massa ventricular esquerda também possa oferecer informação prognóstica em portadores de IC sintomática. Os resultados revelaram que o aumento de 1 ano na idade associou-se ao acréscimo de 0,39g/m no índice de massa ventricular ⁷⁰. No estudo de Framingham, foi demonstrado associação entre idade e massa ventricular esquerda em portadores de cardiomiopatia, mas não demonstrou tal associação nos indivíduos sem cardiopatia. Neste estudo em questão, o índice de massa ventricular foi mais elevado nos portadores de cardiomiopatia hipertensiva, seguida dos portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, confirmando a hipótese formulada ^{70,71}.

Em suma, o diagnóstico da IC baseia-se em critérios clínicos que podem ser enriquecidos com dados de exames complementares como o eletrocardiograma, raios x de tórax, ecocardiograma (padrão ouro para

diagnóstico IC), medicina nuclear, estudo hemodinâmico, avaliação de anormalidades neuro-hormonais através de dosagens séricas, como o sódio (hiponatremia é marcador prognóstico de IC), dosagens de fator natriurético (BNP ou NT-ProBNP), que se elevam precocemente em quadros de descompensação ^{1,10}.

1.6. Tratamento

O tratamento da IC envolve medidas não farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas, dependendo do estágio da doença ¹. O manuseio não farmacológico baseia-se em identificar a etiologia e remover as causas adjacentes, no que se inclui corrigir cirurgicamente anormalidades congênitas e de valvopatias; tratamento clínico, cirúrgico ou por angioplastia transluminal, para insuficiência coronariana; controle efetivo da HAS; tratamento adequado da endocardite bacteriana; controle de cardiopatias secundárias aos agentes tóxicos como a cocaína, álcool, quimioterápicos, com a supressão dos mesmos.

Aliada à detecção destes fatores, é necessária uma intervenção severa quanto à mudança do estilo de vida, devendo-se dar especial orientação quanto à dieta, à redução da ingestão de sal, restrição hídrica, restrição de álcool, do fumo, além do incentivo à prática de atividade física regular (hoje, somente contra-indicada em pacientes em estágio C avançado ou D) ^{1,72}. Outro ponto no tratamento não medicamentoso consiste na grande valia de inclusão de programas multidisciplinares orientadores do manuseio da IC, sendo a educação quanto ao autocuidado tarefa fundamental. Ao fornecer conhecimento sobre a doença, ensinar e repetir as orientações, poderemos

melhorar a monitorização do peso diário e o conhecimento de sinais e sintomas da IC. A educação engloba toda a gama de orientações pertinentes ao tratamento não farmacológico da IC ^{72,73}.

A abordagem terapêutica da IC é de caráter permanente, podendo haver ajuste das dosagens conforme o quadro clínico, tem por objetivos formular o diagnóstico da doença de base, avaliar o tipo e o grau de disfunção miocárdica, otimizar a função remanescente, controlar fatores precipitantes ou agravantes, retardar a progressão da doença, impedir ou minimizar o afastamento sociolaboral ¹. O tratamento medicamentoso, assim, deve se basear nos conceitos de melhora dos sintomas, redução da progressão da doença e da mortalidade, considerando aspectos hemodinâmicos, neuro-hormonais e inflamatórios que compõem a fisiopatologia da doença ⁷⁴.

Desta forma, os medicamentos usados devem ser indicados com as finalidades de remover a sobrecarga hídrica, por meio de diuréticos, e de atuar na atividade simpática, por intermédio dos betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), espirolactona; atuar na melhora dos sintomas e qualidade de vida, com os digitálicos, diuréticos, betabloqueadores, IECA e espirolactona; na prevenção de morte súbita, por meio dos betabloqueadores e amiodarona; na redução da mortalidade, com os betabloqueadores, IECA, espirolactona. Recomenda-se que as drogas que reduzem mortalidade sejam instituídas de forma precoce no tratamento da IC ⁷³.

Os episódios de descompensação da IC fazem parte da história natural da doença correspondendo freqüentemente, a tratamento incorreto, uso

inadequado de medicamentos prescritos ou tratamento em doses inapropriadas, além de falta de aderência, repercutindo em despesas com tratamento hospitalar no Brasil e nos EUA. Na descompensação, o objetivo segue o exposto acima, aliado à associação de drogas vasoativas que têm a função de reduzir os sintomas, controlar agudamente o quadro, preservar a função renal e cerebral pela melhora da força contrátil e aumentar o débito cardíaco⁵⁸.

A revascularização miocárdica na IC em pacientes isquêmicos pode ser realizada com sucesso, dependendo da viabilidade miocárdica, a despeito da disfunção (que poderá ser avaliada por cintilografia miocárdica ou ecodopplercardiografia com estresse farmacológico). A cirurgia para correção da insuficiência mitral também é passível de ser realizada em pacientes com grandes dilatações ventriculares na tentativa de melhora dos sintomas, sem evidências, até o momento, de melhora na sobrevida^{1,10}.

O marcapasso poderá ter importante função no tratamento da IC, associado ao tratamento clínico convencional, corrigindo a frequência cardíaca, o sincronismo entre as câmaras cardíacas, da mesma forma que os cardiodesfibriladores implantáveis¹, estes responsáveis, atualmente, pela forma mais efetiva de se prevenir morte súbita em presença de ectopias ventriculares complexas associadas à IC³⁷.

O transplante cardíaco é indicado na atualidade como modalidade de tratamento para portadores de IC grave e refratária em tratamento clínico. A seleção é criteriosa e está relacionada ao sucesso do mesmo. Os resultados brasileiros demonstram sobrevida melhor do que a história natural da doença^{1,75}.

Concluindo, os princípios básicos para o tratamento da IC caminham desde medidas não farmacológicas, que devem estar presentes independente da modalidade de tratamento; passam pela terapêutica medicamentosa, incluindo todo o arsenal de politerapia; decisão de terapêutica cirúrgica e de marcapassos; seleções para transplante cardíaco, na falha de todas as medidas descritas.

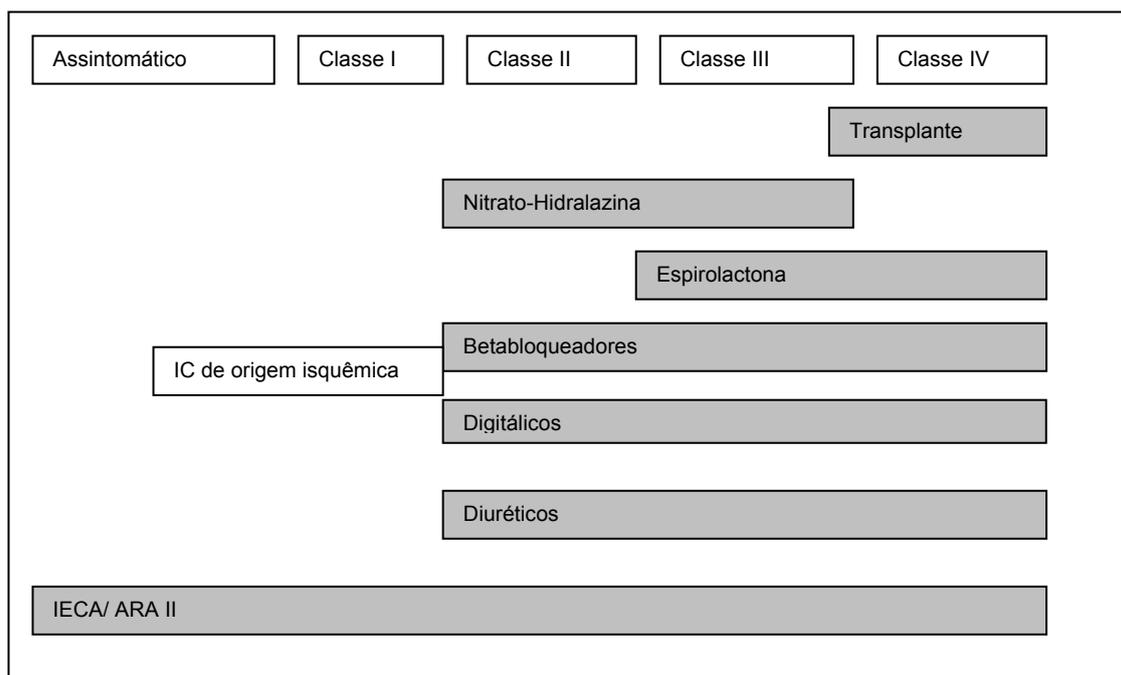
O Quadro 2 e a Figura 1 resumizam o tratamento da IC recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia:

QUADRO 2: Orientação terapêutica para IC

| |
|--|
| <p>Manuseio não-farmacológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificação da etiologia e identificação das causas subjacentes - Eliminação ou correção dos fatores agravantes . Medidas não-farmacológicas e aconselhamento sobre a doença (autocuidado) . Exercício físico . Vacinação para vírus da gripe |
| <p>Medidas farmacológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inibidores da enzima conversora - Diuréticos - Betabloqueadores - Antagonistas dos receptores da aldosterona - Antagonistas dos receptores da angiotensina II - Digitálicos - Agentes vasodilatadores - Inodilatadores - Anticoagulantes - Antiarrítmicos |
| <p>Cirurgia e marcapasso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revascularização do Miocárdio - Marcapasso - Desfibriladores implantáveis - Cirurgia para correção da insuficiência mitral - Ventriculectomia - Cardiomioplastia - Transplante cardíaco |

Fonte: Adaptação II Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002; 79(supl IV)

FIGURA 1: Esquema eficiente no manuseio da IC



IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina, ARA II = antagonista dos receptores de angiotensina II.
 Fonte: Adaptação II Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca . Arq Bras Cardiol 2002; 79(supl IV)

A rotina do manuseio da IC segue uma história previsível de acontecimentos que se sucedem e se repetem periodicamente, dependendo da maior gravidade e do real controle da doença.

Quais estratégias deveriam ser usadas para bloquear o círculo mantenedor da descompensação da IC?

1.7. Insuficiência Cardíaca Sistólica

Como mencionado anteriormente, a insuficiência coronariana pós-infarto, seguida da HAS e DM, é a patologia mais prevalentes na etiologia da IC. Alguns pacientes apresentam quadro clínico de IC após semanas do evento coronariano. Isto se deve ao mecanismo de remodelamento ventricular, cujo principal determinante é o tamanho do IAM⁷⁶. O IAM influencia a história natural da IC através de dois mecanismos principais: o primeiro decorre das próprias características do paciente, referente à associação com outros fatores de risco cardiovasculares, tradicionais ou não, que implicarão a progressão ou agravamento da doença - normalmente, estas formas de descompensação da IC são pré-hospitalares; o segundo refere-se à extensão e características do próprio IAM, como também às estratégias de tratamento empregadas na fase aguda, que repercutirão em transtornos intra-hospitalares ou pós-hospitalares⁷⁶.

A disfunção sistólica poderá ocorrer de forma progressiva, normalmente levando décadas para o seu aparecimento, gerada pela perpetuação de fatores de risco acumulados num território de níveis pressóricos elevados (fator de progressão de doença cardiovascular), ou agudamente, através de ICO (também agravada pelo mesmo acúmulo de fatores). Mecanismos para a presença de IC sistólica são dinâmicos e simultâneos, com influências cumulativas para a progressão e deterioração da função miocárdica, seja por disfunção diastólica, HVE, remodelamento ventricular, IAM, reinfarto ou IC¹⁸.

A IC sistólica representa 60% a 70% das ICs. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo está diminuída, os diâmetros e volumes sistólicos e

diastólicos das câmaras cardíacas encontram-se aumentados, a espessura cavitária apresenta-se normal ou reduzida e a massa do ventrículo esquerdo, aumentada. Os parâmetros do ecocardiograma confirmam o prognóstico da classe funcional, que é o maior preditor da evolução de pacientes com IC por disfunção sistólica ⁷⁰. Além disso, esta população tem alta prevalência de morte súbita, inversamente proporcional à fração de ejeção do ventrículo ⁷⁷.

A melhor forma de se prevenir a disfunção sistólica se encontra em mecanismos de preservar a função do miocárdio, combatendo efetivamente, ainda no estágio A, os fatores de risco para IC ^{10,18}. Nos Estados Unidos da América, a IC sistólica sintomática continua a conferir pior prognóstico que a maioria dos tipos de câncer, com mortalidade em 1 ano, em torno de 45% ²⁶.

QUADRO 3: Características diferenciais entre IC diastólica e sistólica

| Características | IC Diastólica | IC Sistólica |
|---|---|---|
| Idade | Predominante em idosos | Qualquer idade, principalmente 50 a 70 anos |
| Sexo | Predominante em mulheres | Predominante em homens |
| Ritmo de galope | B4 | B3 |
| Fração de ejeção do VE | >45% | ≤ 45% |
| Diâmetro do VE | Usualmente normal/ HVE | Usualmente dilatado |
| ECG- HVE | Comum | Incomum |
| ECG-BRE 3º grau | Incomum | Comum |
| ECG- infarto do miocárdio antigo | Incomum | Comum |
| ECG- fibrilação atrial | Paroxística/ persistente | Persistente |
| Telerradiografia do tórax | Congestão com ou sem cardiomegalia | Congestão e cardiomegalia |
| Condições pré-existentes | | |
| Hipertensão arterial | +++ | ++ |
| Diabetes mellitus | +++ | ++ |
| Infarto do miocárdio prévio | + | +++ |
| Obesidade | +++ | + |
| Doença pulmonar crônica | ++ | 0 |
| Diálise crônica | ++ | 0 |
| Mortalidade intra-hospitalar | 3% a 5% | 5% a 10% |
| Re-hospitalizações | 50% em 1 ano | 50% em 1 ano |
| Formas de apresentação | | |
| IC aguda | Edema agudo hipertensivo, ocasional Infarto agudo do miocárdio | Infarto agudo do miocárdio Valvopatias e miocardites |
| IC crônica descompensada | Edema agudo hipertensivo | Síndromes congestivas |

0 ausência; + pouco freqüente; ++ freqüente; +++ muito freqüente; HVE hipertrofia ventricular esquerda; BRE bloqueio de ramo esquerdo. Fonte: Adaptação I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. Arq Bras Cardiol 2005; 85 (Supl III).

1.8. Fatores agravantes e prognósticos: antigos fatores e novos conceitos

A IC é patologia de crescimento em todo o mundo e, a despeito dos avanços, o curso clínico da doença para muitos pacientes ainda é desfavorável. A importância em se identificarem pacientes de alto risco e de se definirem fatores prognósticos interfere diretamente no seguimento e nas intervenções a serem adotadas. A identificação de terapias eficazes para grupos que normalmente são excluídos dos grandes estudos, como, por exemplo, população de idosos e portadores de doença renal crônica, também é valiosa ⁷⁸.

Existem fatores diversos na gênese da IC. Uns induzem à sobrecarga de trabalho cardíaco, como a HAS, o excesso de sal, a demasia de trabalho físico imposto, por exemplo, ao sobrepeso, a infecções; outros induzem à piora da função cardíaca, como a progressão natural da doença, arritmias, anemia ou doença renal, distúrbios hidroeletrólíticos (como a hiponatremia, um sinalizador de má evolução e aumento de mortalidade), falta de aderência ao tratamento (representada tanto por fator socioeconômico como pelo baixo desempenho cognitivo, gerando comprometimento sobre o fluxo cerebral global e regional), desnutrição, depressão. A detecção precoce destes fatores e sua correção, causam impacto positivo sobre a qualidade de vida ⁵⁸.

Rassi et al (2005) analisaram a sobrevida e fatores agravantes associados à mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica com início recente de sintomas e observaram que estes fatores associaram-se significativamente e independentemente da mortalidade cardiovascular. O estudo apontou como fatores independentes a pressão arterial sistólica, a etiologia chagásica, a terceira bulha, a frequência cardíaca e a creatinina

sérica. Neste coorte de pacientes, o sódio sério não teve relevância estatística como fator de mau prognóstico ¹².

Outro estudo realizado por Oliveira Jr et al (2005) avaliou as principais características clínicas de pacientes que sobreviveram 24 meses ou mais após uma hospitalização devido à descompensação. Foi observado que os sobreviventes tiveram maior pressão arterial, menor porcentagem de choque ou hipotensão, menor dilatação ventricular esquerda, menor dilatação atrial esquerda, maior fração de ejeção, sódio sérico normal, filtração glomerular normal ou pouco diminuída e tempo de protrombina normal ³⁰. Rohle et al (2005) analisaram variáveis relacionadas à maior mortalidade em pacientes com IC intra-hospitalar, como a idade, a pressão arterial sistólica menor que 100mmhg, sódio sérico menor que 135meq/l, creatinina sérica menor que 2mg/dl, hemoglobina menor que 10g/dl ⁸.

Levy et al (2006), analisaram em um coorte, o *Seattle Heart Failure Model*, as características para 1, 2 e 3 anos de sobrevida em IC. Os autores observaram que a classe funcional, a etiologia isquêmica, a dose administrada de diuréticos, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a pressão arterial sistólica, o sódio sérico, o nível de hemoglobina, o percentual de linfócitos, dosagens de ácido úrico e colesterol foram fatores preditivos independentes de sobrevida. Verificaram também que, nesta coorte, a função renal não foi considerada um fator preditor consistente ⁷⁹.

Estes dados diferem dos de McAlister et al (2004), que consideraram a DRC não só prevalente como também um fator prognóstico subvalorizado em pacientes portadores de IC ⁷⁸. A presença de DRC como fator de agravamento e de pior prognóstico em pacientes com IC foi confirmada

nos estudos de Go et al (2004), Martin et al (2005), Khan et al (2006), entre outros ^{27,31,16}. Sabe-se que pacientes urêmicos têm alta prevalência de lesões ateroscleróticas e disfunção endotelial perpetuadas pela constante liberação de citocinas e pela condição de inflamação. Pequenas anormalidades renais podem ser consideradas como importante e identificável fator para complicações cardiovasculares ⁵⁷.

A FG mostrou-se o mais poderoso fator prognóstico de mortalidade em pacientes submetidos à revascularização miocárdica, apresentando relação linear com graus de severidade ⁸⁰. Este resultado já havia sido traçado por Szczech et al (2002) quando observaram a relação da disfunção renal com o maior tempo de hospitalização e maior mortalidade em pacientes revascularizados. Em seus estudos, houve uma maior severidade desta correlação quando associou-se à presença de DM ⁸¹.

A DRC como fator preditor independente de mortalidade cardiovascular estendeu-se para procedimentos de intervenção intracoronária percutânea tanto nos estudos de Reddan et al (2003) como nos recentemente publicados por Blackman et al (2006) ^{82,83}. A existência de doença renal em sua forma aguda ou crônica, aliada à hiponatremia, disfunção biventricular e à presença de sintomas foi considerada por Teuteberg et al (2006) principal fator responsável por mortalidade em pacientes portadores de IC sistólica ⁸⁴.

Outro fator que se encontra associado à piora clínica, ao aumento de hospitalizações e de mortalidade em IC é a anemia. Vários estudos e revisões como os de Horwich et al (2002), Silverberg et al (2000, 2003), Anand et al (2004), Dahstrom et al (2005) confirmam esta assertiva ^{9,15,20,21,85}.

Recentemente, os fatores de risco não tradicionais para

portadores de IC tiveram um maior reconhecimento. Entre eles, destacam-se os distúrbios do metabolismo mineral, importante determinante do aumento da morbimortalidade. A doença cardiovascular é conhecida causa de morte em renais crônicos e o aumento da relação Ca/P tem sido associado com calcificação vascular e valvular, ambas responsáveis pelo pior prognóstico nesta população. Achados recentes demonstraram que não é somente o depósito de cálcio na íntima dos vasos, secundários à arteriosclerose, mas também a calcificação vascular média que se relaciona à redução de sobrevida de pacientes com DRC. A calcificação coronariana tem alta prevalência, sendo a calcificação da íntima relacionada a indivíduos idosos, enquanto a da média é percebida em pessoas mais jovens, com baixo risco de aterosclerose, mas longo tempo em hemodiálise e com relação Ca/P anormal. Alto depósito de cálcio nas coronárias e a redução da elasticidade arterial têm sido observados até mesmo em pacientes renais pediátricos submetidos à diálise^{86,87}.

Outros fatores têm sido valorizados, como a síndrome metabólica, marcadores inflamatórios como a proteína C reativa, a homocisteína, o fibrinogênio e o ácido úrico^{43,88}. Marcadores, no entanto, mais tradicionais têm sido relegados a um segundo plano, como a contagem de leucócitos no sangue. Estudos multicêntricos demonstraram que o aumento do número de leucócitos relaciona-se a uma maior mortalidade, doença aterosclerótica mais severa e menor resposta medicamentosa. Em pacientes portadores de doenças circulatórias, o leucograma é um marcador de risco importante que poderá orientar quanto ao diagnóstico e a intervenções terapêuticas. Sabe-se que os monócitos são os principais componentes da progressão da doença aterosclerótica estimulando a aterogênese e a trombogênese, sendo eles

também considerados importantes preditores de doença aterosclerótica ⁸⁸.

Os Quadro 4 e 5 resumem os preditores e os determinantes de mau prognóstico, por duas diretrizes seqüenciadas.

QUADRO 4: Preditores de mau prognóstico em IC

| |
|--|
| Idade > 65 anos |
| Maior intensidade dos sintomas (classe III/ IV – NYHA) |
| Cardiomegalia acentuada (índice torácico > 0,55) |
| Fração de ejeção < 30% |
| Dilatação progressiva do ventrículo esquerdo |
| Diabetes mellitus |
| Doença pulmonar associada |
| Anemia (hemoglobina < 11g%) |
| Creatinina > 2,5 mg/dl |
| Fibrilação atrial |
| Arritmias complexas (TV sustentada e não-sustentada) |
| Diminuição acentuada da tolerância ao exercício |
| Sódio plasmático < 130 mEq/l |
| Falta de aderência ao tratamento |
| Níveis elevados de BNP |
| Níveis elevados de interleucina-6 e de TNF-alfa |
| Débito cardíaco reduzido |
| Elevação de pressões pulmonares |
| Gradiente transpulmonar |
| Caquexia |
| Ativação neuro-hormonal (noradrenalina) |
| Capacidade de exercício reduzida |
| Múltiplas internações hospitalares |

Fonte: Adaptação II Dir para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002; 79(supl IV)

QUADRO 5: Determinantes de mau prognóstico na IC crônica descompensada

| |
|--|
| Idosos > 65 anos |
| Hiponatremia (sódio < 130 mEq/l) |
| Elevação progressiva da creatinina |
| Anemia (Hemoglobina < 11g%) |
| Sinais de hipoperfusão periférica |
| Caquexia |
| BRE completo |
| Fibrilação atrial |
| Padrão restritivo no doppler |
| Elevação persistente do BNP apesar do tratamento |
| Congestão persistente |
| B3 persistente |
| Taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular |

BRE bloqueio de ramo esquerdo

Fonte: Adaptação I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. Arq Bras Cardiol 2005; 85 (Supl III).

Diante do exposto, existiriam outros fatores de risco a serem considerados no manuseio da IC que poderiam colaborar na melhora clínica e na qualidade de vida?

2. DOENÇA RENAL CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

2.1. Doença Renal Crônica (DRC)

Os rins são responsáveis por importantes funções no organismo, como a excreção de produtos finais do metabolismo (FG e secreção tubular), manutenção do volume extracelular (balanço do sódio e água), manutenção da composição iônica do volume extracelular (sódio, cloro, potássio, magnésio, cálcio), manutenção do equilíbrio ácido-básico (excreção de ácidos não voláteis e recuperação do bicarbonato), produção e secreção de hormônios e enzimas (eritropoietina, 1,25 dihidroxivitam D, renina), metabolismo de hormônios (insulina)⁸⁹.

A definição atual de DRC baseia-se em três características:

1. $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$;
2. Nos pacientes com $FG > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, presença de um marcador de lesão da estrutura renal (por exemplo, proteinúria);
3. Caráter permanente das alterações descritas, ou seja, presença destas alterações por um período de tempo maior ou igual a 3 meses.

Assim, a DRC é uma lesão renal presente por mais de 3 meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição do ritmo de filtração glomerular (FG), manifestada por marcadores de lesão renal, incluindo anormalidades sanguíneas e ou urinárias, ou nos exames de imagem ou quando o FG permanecer $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, por 3 meses, com ou sem lesão renal^{44,90}.

Baseada nesta definição, a NKF *Americana* propôs e a Sociedade Brasileira de Nefrologia adotou estagiar a DRC, segundo níveis da FG, como descrito na Tabela 2.

TABELA 2: Estadiamento da DRC, segundo National Kidney Foundation (NKF)

| Estágios | Descrição | FG (ml/min/1,73m ²) |
|----------|--|---------------------------------|
| 1 | Lesão renal com FG normal ou aumentada | >90 |
| 2 | Redução da FG | 60 a 89 |
| 3 | Redução moderada da FG | 30 a 59 |
| 4 | Redução severa da FG | 15 a 30 |
| 5 | Falência renal ou diálise | < 15 ou 10 |

FG filtração glomerular. Fonte: Diretrizes. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. J Bras Nefrol 2004; 3(Supl1):1-49. K/Doqi-AJKD, 2002

A DRC apresenta grupos de risco. São considerados como de elevado risco pacientes portadores de HAS, DM e história familiar de DRC; médio risco, portadores de enfermidades sistêmicas, infecções urinárias de repetição, litíase renal repetida, uropatias em crianças menores de 5 anos, adultos maiores de 60 anos, mulheres grávidas⁹⁰. Consideramos como fatores de risco tradicionais a HAS, o DM e o tabagismo. Como não tradicionais, a hiper-homocisteinemia, distúrbios do Ca/P/PTH, inflamação, resposta imune deficiente, desnutrição, distúrbios da hemostasia, sobrecarga de volume, produtos avançados da glicação⁹⁰.

Evidências recentes demonstraram que a evolução desfavorável da DRC e de suas complicações e co-morbidades cardiovasculares poderia ser prevenida se o diagnóstico da DRC fosse realizado precocemente ^{44,91}.

2.1.1. Dados epidemiológicos, causas e conseqüências

A população de renais crônicos vem crescendo progressivamente no Brasil e no mundo. Desta população, menos de 2% estão em terapia renal substitutiva. Quanto aos outros 98%, tem-se pouco conhecimento ⁹². Estudo recente avaliou a detecção de DRC em estágio final no mundo no ano de 2004 e foi constatado que 1,8 milhão recebeu tratamento para este estágio da DRC. Destes, 1,4 milhão teve algum tipo de tratamento dialítico. Os autores estimaram um crescimento anual em torno de 6% para novos casos de DRC; com expectativa de que, em 2010, sejam cerca de 20 milhões de renais crônicos no mundo e, segundo cálculos do NHANES III, estima-se que já existam 20 milhões de adultos portadores de DRC nos Estados Unidos da América - EUA. Estes pesquisadores observaram uma grande heterogeneidade quanto à distribuição geográfica do tratamento dialítico no mundo. Naquele ano, na América Latina, 170.000 pacientes realizaram tratamento dialítico; destes, 68.000 se concentraram no Brasil, representando 5% no número de diálises do mundo ⁹³.

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, estimam-se 101 pacientes/milhão de habitantes. Apesar de não haver no Brasil dados seguros de prevalência, sabe-se que a mesma tem aumentado, sendo a DRC patologia subdiagnosticada e subtratada ⁹⁰.

Um dos principais problemas relacionados ao manuseio do paciente portador de DRC é o fator socioeconômico, interferindo na aderência

adequada ao tratamento, seguido da deficiência de assistência adequada ao renal crônico por profissionais de saúde ⁴⁴. Como proposta de solução deste desafio da saúde pública atual, os autores propõem uma série de intervenções, que vão desde o diagnóstico precoce da doença, como o rastreamento de subgrupos de risco, encaminhamento precoce ao atendimento especializado com otimização do tratamento; até medidas para redução da progressão da DRC; diagnóstico e tratamento de suas complicações; identificação e manuseio das co-morbidades mais freqüentes; inserção de medidas educativas e preparo do paciente para possível terapia renal substitutiva ⁴⁴. A atenção multidisciplinar ao renal crônico é considerada pelos autores como a chave para a adequada assistência a esta população ⁴⁴. É importante o reconhecimento através do diagnóstico precoce da DRC em suas fases iniciais para a implementação de estratégias que possam retardar a evolução da DRC e suas desastrosas complicações clínicas ⁹⁴.

As conseqüências da perda observada durante a progressão da DRC se associam com adaptações funcionais para a manutenção da homeostase. Esta capacidade de adaptação mantém a vida do paciente mesmo com a função renal bastante reduzida. A adaptação renal decorrente da perda de néfrons funcionantes pode resultar em *trade-off*, em que a normalização da concentração de uma substância gera o desequilíbrio de outro sistema. O protótipo é o metabolismo cálcio/ fósforo. A redução dos néfrons funcionantes resulta em um aumento da FG por néfrons, desencadeando o fenômeno de agressão glomerular. A função tubular acompanha a hiperfiltração glomerular, ao menos em fases precoces da DRC. O balanço do sódio é mantido até fases tardias da DRC, através de forças natriuréticas. A acidose

metabólica que acompanha a DRC é causada principalmente pela redução da excreção da amônia, já a hipercalcemia dificilmente acompanha a DRC até a fase terminal⁸⁹.

A progressão da DRC independe dos fatores causais. Glomerulonefrites graves, HAS severa, DM mal controlado, lesões auto-imunes quase sempre evoluem com esclerose glomerular e atrofia tubular, com perda total da função renal, levando à diálise ou ao transplante renal. A hipertensão glomerular dos néfrons remanescentes tende a perpetuar a lesão renal crônica⁸⁹. Importante fator de progressão é a HAS (daí, a obrigatoriedade do seu controle intensivo), assim como dietas não controladas em proteínas e o DM descompensado. Antiinflamatórios não hormonais, analgésicos, particularmente em idosos, também merecem importância como fatores de progressão da disfunção renal. A nefropatia diabética é a causa mais freqüente de DRC em pacientes que iniciaram diálise em países desenvolvidos⁹⁰.

São manifestações da uremia fatores relacionados com distúrbios ácido-básicos; toxinas urêmicas, distúrbios metabólicos e endócrinos; manifestações do trato gastrointestinal, pleuropulmonares, neurológicas, dermatológicas e relacionados com manifestações hematológicas e cardiovasculares⁸⁹.

2.1.2. Dados diagnósticos

O diagnóstico da DRC baseia-se em dados clínicos e laboratoriais. Os achados clínicos compreendem a presença de hipertensão, edema, poliúria, nictúria, urina espumosa, entre outros. Já os achados laboratoriais compõem-se de:

1. Urinálise: hematúria, proteinúria e leucocitúria e/ou bacteriúria (teste da esterase leucocitária e do nitrito respectivamente).
2. Microalbuminúria em urina de 24 horas
3. Determinação da FG, que pode ser estimada a partir da dosagem plasmática da creatinina ou pela depuração desta, em urina de 24 horas.

Embora prática, a concentração plasmática da creatinina não é um marcador sensível da perda de função renal, uma vez que seus valores podem permanecer normais mesmo após a perda de 50% a 60% na filtração glomerular^{90,95}. Em geral, ela pode ser ajustada através de equações para avaliação da FG. O uso de equações como a de *Cockcroft-Gault*, recomendada pelas Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica ou pelo MDRD, preconizada pelo NKF, deve ser incentivado. Através de tabela de cálculo imediato da FG pelo MDRD, preconizada por Bastos et al (2005), pode-se calcular a FG em qualquer nível de atenção, de forma rápida e eficiente^{90,96,97}. Seguem abaixo as fórmulas usadas para estimar a FG:

Cockcroft-Gault fórmula:

$(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso corporal em quilogramas} \div \text{coeficiente de } 72 \times \text{creatinina sérica em mg/dl} \times 0,85$ (para sexo feminino), expressa em ml/ min;

Ou

Simplifield MDRD fórmula, *Modification of Diet in Renal Disease*, proposta pelo *National Kidney Foundation*:

$186 \times (\text{creatinina})^{\text{elevado } 1,154} \times (\text{idade})^{\text{elevado } 0,203} \times (0,742 \text{ fem}) \times (1,310 \text{ negro})$, expressa em ml/min/SC (não inclui peso corporal)⁹⁷.

A avaliação da FG é fundamental para o acompanhamento de pacientes com DRC, doenças cardiovasculares e na adequação das doses de medicamentos de eliminação renal. A excreção urinária de creatinina decorre da filtração glomerular (via principal), mas também por secreção tubular. Adicionalmente, o nível da creatinina plasmática depende da idade, sexo, massa muscular e tem uma relação inversa com a FG. Existem diferenças importantes entre as fórmulas descritas para estimação da FG. A fórmula de *Cockcroft-Gault* utiliza a depuração da creatinina como referência, foi baseada em pacientes hospitalizados, com idade entre 18 e 92 anos. A MDRD foi comparada com a FG pelo iotalamato (um agente padrão ouro) e desenvolvida em pacientes ambulatoriais com DRC não diabética, As fórmulas para valores $< 60\text{ml/ min/ } 1,73\text{m}^2$ têm boa correlação ⁹⁸.

Microalbuminúria é o marcador mais precoce da nefropatia diabética. Esta é também considerada um marcador de disfunção endotelial sistêmica, estando associada à presença de outras complicações crônicas microvasculares, como a retinopatia ⁵⁴.

Quanto à forma de avaliação mínima de um paciente hipertenso e ou diabético, a análise do sedimento urinário tem sido unânime, na visão dos especialistas, como item de avaliação inicial. Qualquer indício de presença anormal de eritrócitos, leucócitos ou proteína na urina do paciente com HAS ou DM pode denotar infecção ou doença parenquimatosa renal ⁴⁵.

2.1.3. Prevenção de DRC

A detecção precoce da insuficiência renal faz-se na intervenção de causas reversíveis e na implantação precoce de estratégias renoprotetoras

(inibidores de enzima de conversão, dieta hipoprotéica, controle rígido da glicemia, dislipidemia e hipertensão) ⁴⁴.

As Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica norteiam formas de prevenção de progressão da DRC que incluem o controle periódico do declínio da FG em portadores de HAS, DM e em familiares de portadores de DRC, a investigação de DRC e tratamento precoce; o encaminhamento precoce para serviço especializado; o controle rigoroso da glicemia em diabéticos; o controle rigoroso da pressão arterial para todos os pacientes; o uso de inibidores da enzima conversora ou de bloqueadores dos receptores da angiotensina em todos os pacientes com DRC que apresentem HAS ou proteinúria ou microalbuminúria; restrição da ingesta protéica; terapia hipolipídica; correção da anemia; restrição do fumo ⁹⁰.

O tratamento dialítico inclui sinais de desnutrição associados à sobrecarga de volume, neuropatia periférica e outros sintomas urêmicos que não podem ser revertidos com o tratamento conservador. Diálise e transplantes devem ser planejados como tratamentos complementares e integrados ⁹⁰.

2.2. Doença Renal Crônica e Doença Cardiovascular

O risco de mortalidade cardiovascular em renais crônicos é de dez a 20 vezes maior que o da população geral, com elevada prevalência na fase pré-dialítica, apresentando maior incremento na fase dialítica, na qual o número de óbitos secundários aos agravos cardiovasculares chega a cerca de 50% e não menos presente nos transplantados renais ⁹⁹. A incidência das

complicações cardiovasculares aumenta linearmente com a idade e com a associação de fatores de risco cardiovasculares, que, em pacientes renais, têm a característica de ser “potencialmente modificáveis”, como a dislipidemia, a HAS, anemia, hiperfosfatemia, hiper-homocisteinemia ou “comumente não modificáveis”, como marcadores inflamatórios e desnutrição ^{41,91}.

A presença de lesão renal, representada por proteinúria, mesmo sem disfunção renal, já denota risco cardiovascular, como marcador independente de disfunção endotelial ⁵⁴. A presença de microalbuminúria associa-se a lesões de órgãos-alvo tanto em estudos transversais como longitudinais, relacionada a mau prognóstico e aumento da mortalidade cardiovascular e global. Atualmente, têm-se como principais causas a nefropatia diabética, a nefrosclerose hipertensiva, as quais podem ser aceleradas pela presença do tabagismo e das dislipidemias. A DRC, mesmo em estágios mais precoces, tem grande relação com a presença de HVE, que aumenta linearmente com a progressão da DRC. A uremia também tem papel direto na gênese da doença cardiovascular, pois é capaz de acelerar o processo de aterosclerose. Entre os portadores de miocardiopatia, 50% têm, concomitantemente, DRC. Pacientes hipertensos portadores de insuficiência coronariana e DRC associada têm pior prognóstico ^{87,91}.

Sabe-se que a lesão renal, mesmo assintomática, é freqüentemente subdiagnosticada, imprimindo risco cardiovascular elevado, devendo ser acessada na presença de patologias responsáveis por sua progressão. Existem assim, dois problemas em progressão para o meio nefrológico.

O primeiro diz respeito à DRC em estágio final, com necessidade de terapia renal substitutiva, tendo em vista o crescimento da longevidade da população mundial, aliado ao aumento de doenças crônicas que progridem ou degeneram para estágio final da DRC. Sabe-se que causas clássicas de DRC têm regredido, como as glomerunefrites, as nefrites intersticiais, as secundárias ao diabetes mellitus tipo1. Em contraste, temos observado incremento das causas “aterosclerose-dependentes”. Assim, patologias como a HAS, DM têm sido as causas principais de DRC. Curiosamente, estes pacientes não têm sido avaliados pelo nefrologista de forma precoce, chegando às suas mãos já em fase avançada da doença. A progressiva perda da função renal pode vir acompanhada de pouca sintomatologia. Dessa forma, um em cada quatro pacientes com FG entre 15 e 59ml/kg/min e albuminúria é diagnosticado como portador de DRC ⁹⁷.

O segundo problema se refere à prevalência de doença cardiovascular (DCV) em renais crônicos, que aumenta de forma linear com as repercussões secundárias à aterosclerose. O aumento de mortalidade por DCV aparece desde pacientes com microalbuminúria discreta até o estágio final da doença renal ⁹⁷. Este dado foi ressaltado no segmento estudado por Keith et al (2004), em que esses autores detectaram maior prevalência de doença coronariana, IC, anemia e diabetes mellitus em pacientes que faleceram antes de apresentarem a doença renal em seu estágio final ⁹².

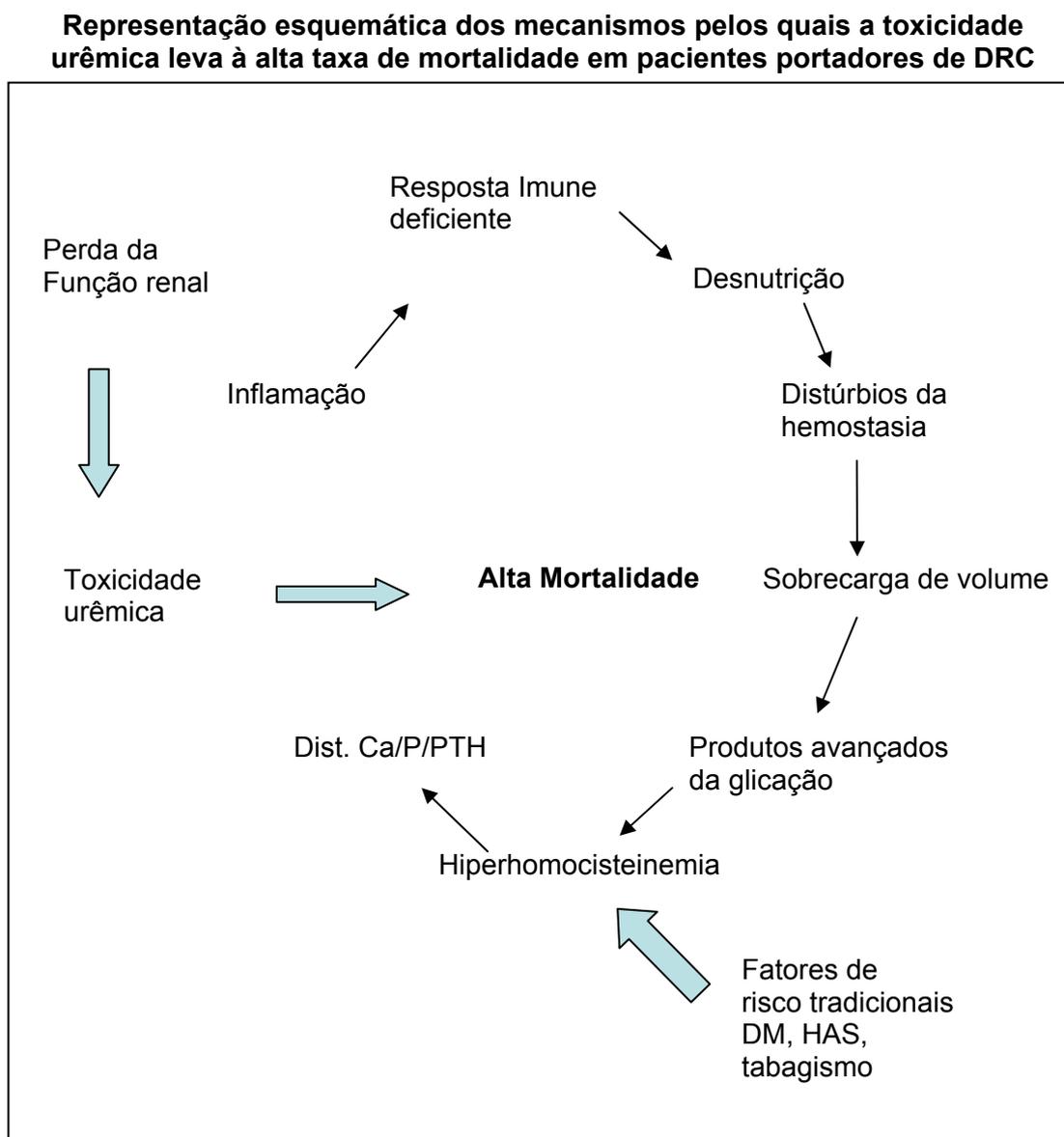
Alguns estudos têm retratado o valor prognóstico da DRC. A presença de FG <45 ml/min/SC tem uma maior relação com o aumento de risco cardiovascular, mesmo na fase pré-dialítica ²⁷. Uma outra investigação demonstrou a alta prevalência de insuficiência coronariana, isquemia

silenciosa, arritmias ventriculares complexas, fibrilação atrial, hipertrofia de ventrículo esquerdo e calcificação tanto do anel mitral como do aórtico em portadores de DRC, comparados a pacientes com função renal normal. Esses autores concluíram que a presença destes agravos per si, elevou substancialmente o risco cardiovascular e, conseqüentemente, a morbimortalidade de seus portadores ¹⁰⁰.

Outro fator que merece relevância é a presença de baixa FG, assim como a observação da velocidade de seu declínio como fatores preditivos independentes para mortalidade cardiovascular. Estudo recente enfatizou a complexidade da DRC como fator de risco cardiovascular tanto pelos próprios fatores que aceleram o processo de aterosclerose, como associação independente da queda da FG com a presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo, aumentando a prevalência de doença cardiovascular ¹⁰¹. Aliado, foi observado que a velocidade de perda da função renal em pacientes com disfunção ventricular sistólica relacionou-se à maior mortalidade, independente da piora do quadro cardíaco ou da função renal de base ¹⁶.

Constatamos, assim, a grande associação da DRC com a doença cardiovascular e suas repercussões na morbimortalidade da população, como demonstrado na figura 2.

FIGURA 2: Demonstração da alta mortalidade da DRC



Fonte: Adaptado de Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólícos, 2003

Normalmente, a DRC é um fator prognóstico subvalorizado em IC, pois a sua presença, habitualmente, é contra-indicação relativa em inúmeros ensaios científicos⁷⁸. No entanto, sabe-se que o impacto desta patologia é de grande relevância principalmente em portadores de insuficiência coronariana e disfunção sistólica e que a sua redução é vista de forma precoce

e prevalente entre pacientes portadores de IC ^{16,26,28}.

O Estudo SOLVD - *Studies of Left Ventricular Dysfunction investigation*, ao analisar pacientes em uso de inibidores da enzima conversora com a presença ou ausência de IC, concluiu que pacientes em uso de inibidores da enzima conversora, associado à administração de betabloqueadores, tiveram melhora tanto da classe funcional, mensurada pelo NYHA, como da FG; enquanto que aqueles que usaram os inibidores da enzima conversora sem associação dos betabloqueadores, tiveram redução da FG ¹⁰².

No Estudo VALIANT, pacientes com IAM complicados com HVE, disfunção ventricular esquerda e sinais de IC foram medicados com inibidores da enzima conversora, Valsartan ou ambos, revelando que 50% de mortes de pacientes portadores de DRC em estágio final foram secundários à doença cardiovascular, que a DRC esteve associada a uma maior prevalência de IAM, disfunção ventricular e IC, em que pequena anormalidade renal na pré-admissão poderia ser considerada um potente e independente fator de risco para doença cardiovascular ¹¹. Ressalta-se ainda que o grau de severidade da DRC e o tempo de início da terapia renal substitutiva são mais longos em pacientes que permaneceram sem IC ¹⁰².

A DRC é mais prevalente em pacientes portadores de IC, principalmente IC sistólica do que na população geral. Esta evidência se estende à IC diastólica. A pior evolução de pacientes portadores de IC que desenvolvem DRC deve-se à associação da idade, excesso de co-morbidades, uso de terapêuticas nefrotóxicas. Sabe-se que o uso de inibidores da enzima de conversão e de betabloqueadores na IC melhora o prognóstico da patologia

com ou sem a presença de DRC, o que foi confirmado por estudos como o HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) e o CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), retratando que tanto o ramipril quanto o bisoprolol foram eficazes na melhora da sobrevida da IC. Contudo, a DRC pode agir mais especificamente como um marcador de severidade da IC do que propriamente um fator de progressão, interagindo com outros fatores, sofrendo as repercussões diretas da queda do débito cardíaco e diminuição do fluxo sanguíneo renal, durante descompensações, aumentando a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina angiotensina aldosterona, sendo fator de disfunção endotelial, entre outros ⁷⁸.

São diversas as causas de IC em renais crônicos, incluindo os fatores clássicos, já abordados anteriormente, presentes na gênese do estágio A da IC. Além desses, incluem-se os fatores considerados não clássicos, como a hipervolemia, a anemia, a desnutrição, a ascensão da pressão arterial durante o sono, o grau de angiotensina e aldosterona, o aumento do fibrinogênio, da proteína C reativa (PCR), da lipoproteína a, do produto cálcio-fósforo, da homocisteína, das citocinas, da disfunção endotelial com excessiva vasoconstrição ^{25,90}.

Os danos cardíacos em urêmicos se encontram na maior severidade de ocorrência de aterosclerose e sua maior progressão ^{25, 29, 92}, na maior prevalência de doença arterial coronariana e uma maior ruptura de placa ^{67,92} no maior depósito de cálcio intracoronário ⁸³, na maior prevalência de doença microvascular, na disfunção endotelial, levando à falência de vasodilatação coronariana, na maior atividade simpática e da apoptose, no aumento da frequência cardíaca e contratilidade miocárdica, culminando com

maior prevalência de arritmias ²⁵. A associação e a severidade de fatores poderão causar danos à distância, com graus variados de disfunção endotelial, levando a anormalidades da coagulação e do fibrinogênio ⁹².

3. ANEMIA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

3.1. Definição

A anemia decorre de deficiência da eritropoiese secundária a diversos fatores, como infecções agudas ou crônicas, tumores, doenças auto-imunes, rejeições crônicas de transplantes, DRC e inflamação. De forma geral, a fisiopatologia deve-se à redução da eritropoiese ou bloqueio medular à ação da eritropoietina (Epo), comumente associada à homeostase anormal do ferro. O tratamento inclui correção da causa básica, através de proteínas estimuladoras da eritropoiese (eritropoietina recombinante humana, EpoRHu), correção da reserva de ferro ou transfusões sanguíneas. Os critérios indicados pela OMS para diagnosticar anemia baseiam-se na concentração de hemoglobina, considerando-se anêmicos homens, mulheres em idade fértil e gestantes com valores inferiores a 13g/dl, 12g/dl e 11g/dl, respectivamente ¹⁰³. Estima-se uma prevalência de anemia na população geral em torno de 16% a 48% ¹⁵.

3.2. Anemia, eritropoiese, metabolismo do ferro

O principal fator que estimula a produção de eritrócitos nos estados de baixa concentração de oxigênio é a Epo. Na ausência de Epo, a hipóxia tem pouco ou nenhum efeito na estimulação da produção de eritrócitos.

Em condições normais, a hipóxia provoca aumento da síntese de Epo, estimulando a produção de eritrócitos até a correção da hipóxia ¹⁰⁴.

Devido à importância do ferro na síntese da hemoglobina, da mioglobina e de outras substâncias, como os citocromos, a citocromooxidase, a peroxidase e a catalase, é essencial compreender a maneira pela qual o ferro é utilizado no organismo. A quantidade total de ferro no organismo é, em média, de 4 a 5g, dos quais 65% encontram-se na forma de hemoglobina, 4% na forma de mioglobina, 1% na forma de vários compostos hêmicos que promovem a oxidação intracelular, 0,1% combinado com a proteína transferrina no plasma, 15% a 30% estão armazenados principalmente, no sistema reticuloendotelial e nas células parenquimatosas do fígado, sobretudo na forma de ferritina ¹⁰⁴.

O ferro é absorvido no intestino delgado e combina-se, no plasma sanguíneo, com a apotransferrina. A apotransferrina se transforma em transferrina, forma que é transportada no plasma, através de uma ligação frouxa, podendo ser liberada com facilidade em qualquer ponto do organismo. O excesso de ferro no organismo é depositado particularmente no hepatócito e, em menores quantidades, nas células do sistema reticuloendotelial. No citoplasma da célula, o ferro associa-se à apoferritina, formando a ferritina, que pode conter quantidades variáveis de ferro de depósito. Quando a quantidade de ferro diminui para níveis muito baixos, o ferro é facilmente removido da ferritina, sendo transportado sob a forma de transferrina até as áreas do organismo onde é necessário. Esta é ingerida pelos eritroblastos por endocitose. Nos eritroblastos, a transferrina libera o ferro diretamente para as

mitocôndrias, onde o heme é sintetizado. O ferro é excretado nas fezes, em hemorragias e durante o ciclo menstrual ¹⁰⁴.

O ferro é um dos micronutrientes mais estudados e mais bem descritos na literatura, desempenhando importantes funções no metabolismo humano, tais como transporte e armazenamento de oxigênio, reações de liberação de energia na cadeia de transporte de elétrons, conversão de ribose a desoxirribose, co-fator de algumas reações enzimáticas e inúmeras outras reações metabólicas essenciais. A maior quantidade de ferro do organismo encontra-se na hemoglobina e a anemia é considerada a principal consequência da deficiência de ferro ¹⁰⁵.

Teoricamente, a carência de ferro ocorre no organismo de forma gradual e progressiva, considerando-se três estágios até que a anemia se manifeste. O primeiro estágio, *depleção de ferro*, afeta os depósitos e representa um período de maior vulnerabilidade em relação ao balanço marginal de ferro, podendo progredir até uma deficiência mais grave, com consequências funcionais. O segundo estágio, *deficiência de ferro*, é referido como uma eritropoiese ferro-deficiente e caracteriza-se por alterações bioquímicas que refletem a insuficiência de ferro para a produção normal de hemoglobina e outros compostos férricos, ainda que a concentração de hemoglobina não esteja reduzida. O terceiro e último estágio, *anemia ferropriva*, caracteriza-se pela diminuição dos níveis de hemoglobina, com prejuízos funcionais ao organismo, tanto mais graves quanto maior for essa redução ¹⁰⁵.

Existem diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos que refletem os três estágios da carência de ferro e podem ser utilizados

isoladamente ou associados no diagnóstico do estado nutricional de ferro em indivíduos ou populações. Quando utilizados isoladamente, nenhum deles é suficientemente sensível ou específico. A ferritina sérica é um parâmetro utilizado para avaliar as reservas de ferro corporais, sendo considerada medida útil por utilizar sangue periférico e apresentar forte correlação com o ferro em depósito nos tecidos, além do fato de ser avaliada por métodos com alta precisão (radioimunoensaio, enzimaensaio ou quimioluminescência) ¹⁰⁵.

Valores reduzidos nas concentrações de ferritina é um forte indicador de depleção de ferro, e valores elevados podem ser observados na presença de infecções, neoplasias, doenças hepáticas, leucemias, ingestão de álcool e hipertireoidismo. Cada mg/l de ferritina sérica representa cerca de 8 a 10mg de ferro armazenado. Quando as reservas de ferro estão exauridas, qualquer declínio adicional no ferro corporal é acompanhado por uma redução na concentração do ferro sérico (menor que 13mmol/L). Este é, portanto, um parâmetro bastante utilizado, apesar de ser muito instável ¹⁰⁵.

A concentração de ferro sérico está alterada na presença de processos infecciosos, podendo diminuir em poucas horas após o desencadeamento de uma infecção. A capacidade total de ligação do ferro, que também é utilizada para avaliar o ferro circulante, aumenta na deficiência de ferro, mas diminui na inflamação, fornecendo assim evidência para diferenciação das duas situações. Porém, deve ser avaliada criteriosamente, uma vez que pode se encontrar dentro da faixa de normalidade quando ambas, inflamação e deficiência, coexistem. A capacidade total de ligação do ferro pode aumentar antes mesmo de as reservas de ferro estarem completamente

exauridas, refletindo depleção das reservas; no entanto, é menos sensível que a ferritina¹⁰⁵.

Em função da reduzida especificidade e sensibilidade da concentração do ferro sérico e da capacidade total de ligação do ferro, costuma-se considerar a relação entre as duas medidas, ou seja, a saturação da transferrina. Esse índice também possui algumas limitações, incluindo a não especificidade para diagnosticar a deficiência de ferro, modificando-se na presença de infecção. Uma redução na saturação de transferrina de 15% a 16% indica suprimento insuficiente de ferro para a produção de células vermelhas; por sua vez, a elevação de 20% a 25% é útil para excluir a deficiência de ferro. Os índices hematimétricos comumente utilizados são: volume corpuscular médio, que avalia o tamanho médio dos eritrócitos; a amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos ou "*red distribution width*", que avalia a variabilidade no tamanho dos eritrócitos; a hemoglobina corpuscular média e a concentração de hemoglobina corpuscular média, que avaliam a concentração de hemoglobina no eritrócito¹⁰⁵.

O estágio final da carência de ferro está associado a um significativo decréscimo na concentração de hemoglobina. Esse é, portanto, o parâmetro universalmente utilizado para definir anemia ferropriva. Em nível populacional tem-se freqüentemente utilizado uma combinação dos diferentes parâmetros, no sentido de aumentar a especificidade do diagnóstico, sendo recomendadas a avaliação em conjunto da hemoglobina, a saturação de transferrina, ferro sérico e ferritina¹⁰⁵.

Diversos genes têm sido identificados como reguladores da homeostase do ferro, estes conhecimentos novos têm ajudado no

estabelecimento da relação do ferro no metabolismo da anemia das doenças crônicas e da hemocromatose hereditária. A homeostase é dependente de um mecanismo de retroalimentação entre a necessidade corporal de ferro e a absorção do mesmo pelo intestino. Diversos fatores influenciam na capacidade de absorção do ferro, desde a concentração do ferro corporal, a concentração de hemoglobina e oxigênio séricos, como a presença ou ausência de citocinas inflamatórias. Mais de um destes fatores agem simultaneamente, e alguns interagem entre si. A capacidade de absorção de ferro intestinal aumenta com o decréscimo de reserva de ferro corporal, com o aumento da atividade da eritropoietina, com a anemia e hipoxemia, e decresce na presença de inflamação. Toda a absorção oral do ferro ingerido ocorre no duodeno ¹⁰⁶.

A patogenia da anemia na inflamação e a regulação da absorção e distribuição do ferro correspondem a um problema clássico da hematologia, ainda não bem solucionado. Nos últimos anos, rápido progresso foi obtido através da elucidação da ação da hepcidina, um peptídeo ferro-regulador e mediador da imunidade passiva ¹⁰⁷. A inflamação crônica resulta numa redução da absorção intestinal do ferro devido à anormalidade na regulação da hepcidina no fígado, com liberação deficiente do ferro pelos macrófagos, redução do tempo de sobrevivência dos eritrócitos e prejuízo na secreção de Epo ¹⁰⁸.

A existência de um hormônio regulador do ferro foi postulada, primeiramente, pela observação entre a interação de locais anatomicamente distintos, para a absorção, reciclagem e utilização do ferro. A hepcidina é atualmente conhecida por ser o principal hormônio ferro-regulador. É um peptídeo contendo 25 aminoácidos, sintetizado pelo fígado e, inicialmente,

identificado na busca de peptídeos antimicrobianos. Antes de 2001, foi relacionada ao metabolismo do ferro em ratos, tendo sido a hepcidina primeiramente isolada na urina humana. A característica estrutural deste peptídeo é romper a membrana bacteriana de forma similar a outros peptídeos antimicrobianos. Quando a concentração de ferro aumenta, a síntese de hepcidina aumenta e a liberação de ferro pelos eritrócitos e macrófagos fecais diminui. Inversamente, quando a concentração de ferro reduz, a síntese de hepcidina é auto-regulada, havendo maior liberação de ferro pelas células ¹⁰⁹.

Para se conhecer melhor a hepcidina, é necessário entender a função da ferroportina, uma proteína que foi caracterizada inicialmente em 2000. É a proteína responsável pela exportação do ferro intracelular, localizado na superfície dos enterócitos, macrófagos e hepatócitos, e por sua liberação para o meio extracelular onde se liga à transferrina, para ser transportado. A saída de ferro pelos macrófagos é controlada pela ferroportina. Há uma relação do hepatócito sobre ação da ferroportina, pois este atua tanto como sensor da concentração de ferro corpóreo como também na liberação ou auto-regulação pela hepcidina, o qual interage com a ferroportina para modular a liberação celular de ferro. A hepcidina é diretamente ligada à ferroportina e pode inibir a sua ação. Assim, a hepcidina pode explicar o comportamento do ferro em duas situações distintas: na anemia crônica, com aumento da sua síntese, devido ao aumento da liberação de citocinas inflamatórias, reduzindo o ferro para eritropoiese. A anemia decorrente deste metabolismo é de pequena ou moderada repercussão. A outra forma do comportamento anormal do ferro ocorre na hemocromatose, aqui por uma deficiência inapropriada de hepcidina, gerando aumento da absorção de ferro pelos enterócitos ¹⁰⁹.

A regulação da absorção do ferro oral pela hepcidina e de sua liberação pelos macrófagos pode exercer bloqueio efetivo no transporte de ferro para múltiplos sítios, incluindo epitélio intestinal, placenta, macrófagos e, provavelmente, outras células. Outro dado é que a excreção urinária de hepcidina encontra-se aumentada em pacientes anêmicos por doenças crônicas ou por doenças inflamatórias severas. Esta excreção relaciona-se com a concentração sérica de ferritina, aumentada em perdas de ferro e inflamação. Haveria, assim, sensores de ferro que comunicariam aos hepatócitos a regulação da produção de hepcidina ¹⁰⁷.

A fisiopatologia tem sido elucidada o suficiente para a promessa de intervenção terapêutica através do conhecimento da ação da hepcidina. Ao ser caracterizado o receptor de hepcidina, haverá possibilidade do desenvolvimento de bloqueadores destes receptores, podendo ser fonte de tratamento da anemia das doenças crônicas, uma condição freqüente de resistência à terapia com eritropoietina ¹⁰⁹.

3.3. A anemia e a doença renal crônica

A anemia é complicação freqüente em renais crônicos, estando linearmente relacionada com a severidade da doença, e sendo mais comumente observada a partir do seu estágio 3, ou seja, com FG entre 30 e 59ml/min/1,73 m², e deverá ser investigada. Apesar de ser um importante fator de risco modificável para DRC, diversos estudos indicam que o seu tratamento tanto na pré-diálise quanto na pós-diálise tem sido subotimizado. Acomete 75% dos renais crônicos adultos e quase que 100% das crianças renais ^{90,110}.

A anemia se desenvolve invariavelmente à medida que a nefropatia crônica progride. Pode ser percebida quando a função renal se encontra abaixo de 50% do normal em mulheres e abaixo de 70% em homens¹¹¹ sendo que o seu grau de severidade independe da natureza da nefropatia. Quase sempre é normocítica, normocrômica, traduzindo a natureza hipoproliferativa, conseqüentes de níveis reduzidos de Epo, por diminuição da massa renal. A anemia pode ser agravada por perda de sangue e hemólise, como na HAS grave (fragmentação de eritrócitos). Atualmente, estão sendo indicados níveis de hematócrito (Htc) entre 33% e 36% e de hemoglobina (Hg) de 11g/dl e 12g/dl, por estarem associados à maior sobrevida dos pacientes em diálise, diminuição da HVE, melhora da qualidade de vida e melhora da capacidade de exercício¹⁰⁶. Besarab et al (2006) acrescentaram ainda, para esta população, além dos benefícios relatados, a redução do número de transfusões, melhora da função cognitiva, da função cardíaca e da imunidade. Acima destes valores, no entanto, os autores alertam para o maior risco de trombose do acesso vascular e de outros eventos circulatórios¹¹².

Sabe-se que a anemia é um importante determinante de HVE, ICO, IC e mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC¹¹¹. A presença de doença cardiovascular em pacientes na diálise é freqüente, incluindo HVE tanto concêntrica como excêntrica em 75% dos casos; ICO, em 15%; disfunção sistólica, em 15%; arritmias, em 7%. É relacionada a um aumento de mortalidade de 20 a 50 vezes maior para pacientes em programas de hemodiálise, comparados com a população geral. O maior risco de morbimortalidade cardiovascular se encontra em pacientes diabéticos com nefropatia. A presença da anemia aumenta ainda mais esta prevalência por

estar relacionada à maioria dos fatores responsáveis por esta alta letalidade

103

A causa da anemia na DRC é multifatorial, incluindo a deficiência da eritropoietina, inibição da eritropoiese, deficiência do ferro, hiperparatireoidismo secundário, intoxicação pelo alumínio, entre outras. A deficiência de Epo é o mecanismo principal de anemia renal. A Epo é um hormônio glicoprotéico com peso molecular em torno de 30.500 dáltons. O rim é o principal local de produção da Epo, sendo as células produtoras localizadas nos fibroblastos peritubulares situados no córtex renal, medula externa e fibroblastos intersticiais, na idade adulta. No fígado, são produzidos 10% do total de Epo. A hipóxia tecidual é o principal estímulo para a produção de Epo. Depois de liberada na circulação, a Epo liga-se a receptores específicos nas células precursoras eritróides, formando um complexo receptor-eritropoietina, aumentando a produção de eritrócitos. Na DRC, a redução da massa renal interrompe este circuito, ocasionando anemia. Os receptores de Epo estão expressos em células do rim e do sistema nervoso central, sugerindo que além da eritropoiese, a Epo possa desempenhar outros papéis, como proteção de órgãos contra danos isquêmicos ¹¹⁰.

A inibição da eritropoiese é considerada fator coadjuvante na patogênese da anemia em renais, apesar de que, durante anos, foi tida como causa principal. A deficiência de ferro é compreendida na síntese da hemoglobina, que requer incorporação de ferro em larga escala e implica mobilização de ferro do sistema reticuloendotelial e transporte pela transferrina para atender à demanda da medula. A eritropoiese efetiva necessita de estoques adequados de ferro. A deficiência de ferro, como já foi relatado, pode

resultar de carência nutricional ou de perdas sanguíneas continuadas. A absorção de ferro pelo trato gastrointestinal pode estar normal ou reduzida em renais, apresentando correlação inversa com os estoques de ferro ¹¹⁰.

Com a progressão da DRC, há redução de Epo e de ferro, com acúmulo deste no sistema reticuloendotelial. Durante o tratamento dialítico, pode ocorrer a sobreposição de anemia ferropriva. Uma deficiência funcional de ferro ocorre em estados inflamatórios agudos ou crônicos, nos quais há um bloqueio de liberação do ferro do sistema reticuloendotelial e no seu transporte pela transferrina, resultando, assim, em redução da eritropoiese. Neste caso, o ferro e a saturação de transferrina diminuem e a ferritina aumenta. Este bloqueio só é corrigido com a reversão do estado inflamatório. O aumento do paratormônio (PTH) é complicação freqüente na DRC. O hiperparatireoidismo tem sido associado à presença de anemia em pacientes com função renal normal e pode ser capaz de agravá-la na presença de DRC. A intoxicação pelo alumínio pode ser causa de anemia na DRC, respondendo freqüentemente ao uso de quelantes de alumínio ¹¹⁰.

3.4. Prevalência da anemia na Insuficiência Cardíaca

A despeito de a mortalidade da IC ter reduzido nos últimos 15 anos, sua incidência vem aumentando com expectativa de 500.000 novos casos por ano nos EUA. Um estudo conduzido por Lewis et al (2005) verificou que, para valores de hemoglobina plasmática abaixo de 12g/dl numa população portadora de IC, representando dois grandes centros médicos de Israel, apresentava as seguintes características: 57% de homens, 29% portadores de DM, 61% portadores de HAS, 8,2% com passado de IAM, uma

grande maioria com IC por disfunção sistólica, ou seja, fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%, creatinina plasmática de $1,6 \pm 1,2$ mg/dl¹¹³. Na análise realizada por Horl e Ertl (2005), os autores encontraram uma estimativa de prevalência de anemia em portadores de IC, hospitalizados e com faixa etária acima de 65 anos, em torno de 24% a 40%¹⁰⁸.

3.5. Efeitos cardiovasculares da anemia

A anemia é patologia freqüente na prática. Quando associada à IC e à insuficiência coronariana, determina piora dos sintomas, da capacidade funcional e aumento da mortalidade. É reconhecido fator de risco independente para desenvolvimento de IC, fato confirmado pelo Estudo de Framingham. Em pacientes portadores de IC, têm sido observados níveis de hemoglobina abaixo de 12g/dl, com aumento do grau de anemia em proporção linear à piora da classe funcional e aumento de hospitalizações^{15,21}. Naqueles pacientes com IC de difícil controle, a despeito de doses máximas de medicação, foram observados níveis de hemoglobina plasmática, menores que 10,2 g/dl¹¹⁴.

A anemia pode ocorrer na IC em razão de vários fatores:

- Deficiência de ferro: pode ser desencadeada tanto por baixa ingestão (comum população idosa) quanto pela caquexia cardíaca e estado de intenso catabolismo, comuns nas ICs avançadas. Sabe-se que, em pacientes portadores de câncer, ou em uso de quimioterapia, é notória a melhora da capacidade funcional após correção da anemia. Na IC, esta correção normalmente não é realizada. No entanto, caso ela fosse feita, poder-se-ia aumentar os níveis séricos de albumina e melhorar o estado nutricional. Além da deficiência de ferro, poderá ocorrer deficiência de folato e de vitamina B12

115

- Perdas do trato gastrointestinal: a IC leva à baixa absorção intestinal secundária ao edema das alças intestinais e à perda gástrica crônica de sangue, em usuários de antiagregantes plaquetários, ácido acetilsalicílico e anticoagulantes, como os derivados da warfarina ¹¹³.

- Anemia da DRC: a associação do sistema nervoso simpático e a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona levando à vasoconstrição renal e periférica. A queda do fluxo sanguíneo renal, aliada à redução da FG, pode gerar isquemia renal e retenção de fluidos. Evolutivamente, a insuficiência renal determina redução da produção de Epo e de suas ações sobre a medula óssea. Na DRC, a presença de hiperparatireoidismo secundário, aliada às anormalidades do cálcio e fósforo, também contribui para aumento da anemia ¹⁴.

- Perda de Epo e transferrina pela urina: a proteinúria é frequentemente encontrada em pacientes portadores de IC, refletindo a perda da integridade da barreira de filtração glomerular membrana glomerular e possibilidade de escape desta e de outras substâncias por via urinária ¹⁴.

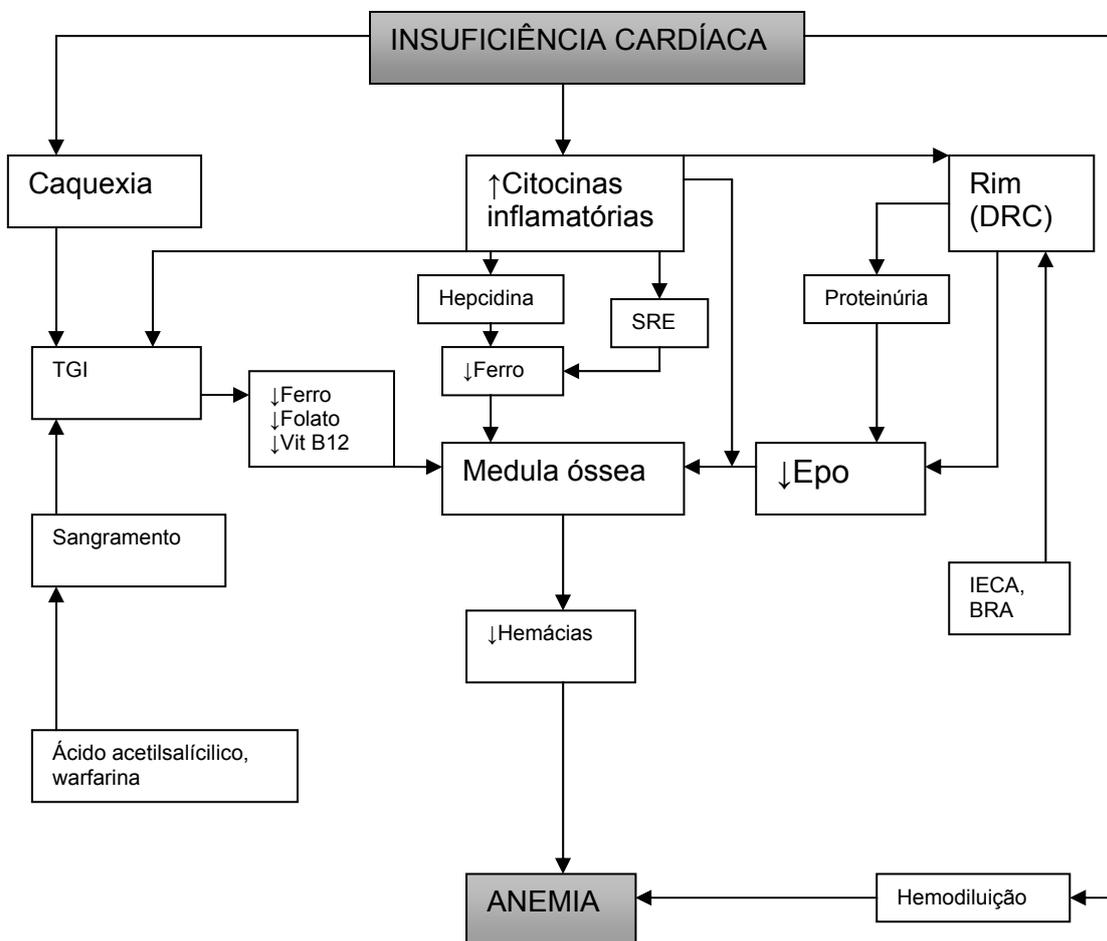
- Aumento da atividade de citocinas circulantes: a IC é caracterizada pelo aumento dos fatores de necrose tumoral, interleucina 1 e interferon, substâncias estas que reduzem a produção de Epo e liberação de ferro pelo sistema reticuloendotelial para hematopoiese, suprimindo a atividade da medula óssea. O aumento do TNFalfa leva a uma menor produção de Epo pelos rins, redução da atividade desta na medula óssea, impedimento da liberação de ferro aos depósitos dos estoques do sistema reticuloendotelial ³³. Há uma maior relação da liberação de citocinas em presença de anemia ¹¹⁶ e a

inflamação é importante estímulo para a expressão da hepcidina ¹¹⁷.

- Uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina: principalmente se administradas em altas doses, estas medicações são capazes de inibir a produção de Epo ¹⁴
- Hemodiluição: Apesar da diluição provocada pela congestão e edema da IC avançada, a hemoglobina continua a ter valor preditivo na mortalidade ^{14,114}.

A Figura 3 resume as causas da anemia na IC.

FIGURA 3: CAUSAS DE ANEMIA NA IC:



Onde: TGI- trato gastrointestinal, DRC- doença renal crônica, SER- sistema retículoendotelial, Epo- eritropoietina, IECA- inibidores da enzima de conversão, BRA- bloqueadores dos receptores de angiotensina.

Sendo assim, as repercussões da anemia sobre a IC se iniciam com a redução dos níveis de hemoglobina que precipitarão hipóxia tissular e vasodilatação periférica. Como resposta compensatória, haverá queda da pressão arterial, aumento da atividade simpática, redução do fluxo sanguíneo renal e aumento da atividade do sistema renina angiotensina aldosterona. Esta ativação poderá aumentar a retenção hídrica por aumento do volume plasmático, com aumento dos diâmetros ventriculares. A perpetuação destas alterações levará ao estímulo para desenvolvimento da hipertrofia de ventrículo esquerdo, morte celular, fibrose miocárdica ou apoptose. Cardiomiopatia instalada, graus variados de IC decorrentes do aumento das citocinas, levando à redução da produção de Epo, anemia e redução da FG, em cascata ^{118,119}.

Na IC moderada, ainda pode-se manter o débito na presença de anemia. Se atinge-se uma hemoglobina plasmática abaixo de 6g/dl, pode-se reduzir a contração ventricular e gerar congestão. Ao se suprir o organismo com ferro venoso, inicia-se o processo de melhora da função ventricular, antes mesmo da correção da anemia. Observa-se claramente efeito de melhora à tolerância ao exercício. Epo pode ser também, nesta população, uma importante ferramenta de tratamento e compensação ¹¹³.

A despeito de a anemia ser comprovadamente deletéria ao *status* hemodinâmico do coração, deve-se, porém, atentar para observação feita por Pereira et al (2003), segundo a qual, o aumento do hematócrito também é capaz de gerar danos cardiovasculares. Os autores exemplificaram a doença pulmonar obstrutiva crônica, muitas vezes associada a pacientes com IC, situação de hipoxemia com estimulação da eritropoiese, aumento da viscosidade sanguínea, aumento da agregação plaquetária e,

conseqüentemente, aumento do risco de trombos em formação. Como já mencionado, tal preocupação também foi objeto de estudo de Besarab et al (2006)^{14,112}. Resultados de estudos epidemiológicos demonstraram que o impacto da hemoglobina na sobrevida segue uma curva em U. Recentemente, confirmou-se a relação não linear da hemoglobina com a sobrevida em IC, com dados sugerindo uma melhor sobrevida para população com hemoglobina plasmática entre 14,0 a 15,0g/dl¹⁰⁸.

O Quadro 6 demonstra as principais características clínicas dos pacientes portadores de IC com anemia.

QUADRO 6: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM IC E

ANEMIA:

| |
|---|
| Idade avançada Sexo feminino Disfunção sistólica grave Maior grau de inflamação Concomitância de HAS e/ou DRC |
|---|

HAS - hipertensão arterial; DRC – doença renal crônica
 Fonte: Folker et al.JACC,2004

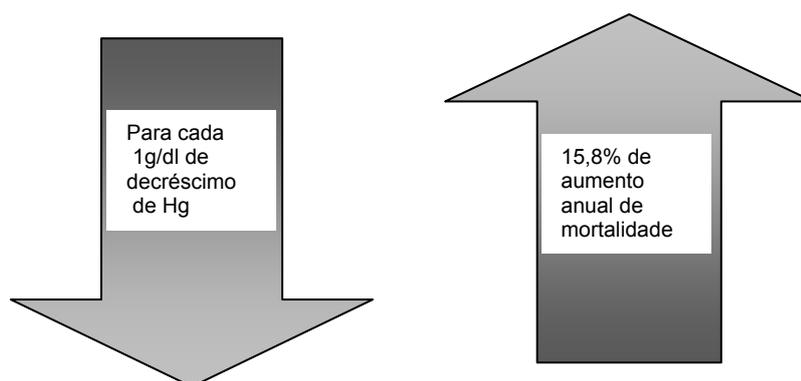
3.6. Impacto da anemia na evolução de pacientes com Insuficiência Cardíaca

Como já mencionado, pacientes portadores de IC freqüentemente são anêmicos e com maior mortalidade. A anemia se associa à presença de HVE, especialmente em renais crônicos, sendo que esta última aumenta o risco cardiovascular de seus portadores, principalmente quando associada à IC por disfunção sistólica. Anand et al (2004) realizaram um estudo com o objetivo de confirmar a prevalência da anemia na severidade da IC, a correlação da massa ventricular esquerda com o grau de anemia e a relação desta com o número de hospitalizações e mortalidade. Como resultados, os autores

detectaram que a anemia severa era acompanhada por alterações hemodinâmicas como o aumento do retorno venoso, redução da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco. Estas alterações se sucediam, com aumento da viscosidade sanguínea pela vasodilatação e aumento do óxido nítrico, levando ao aumento da massa ventricular. Para cada 1g/dl de aumento da concentração da hemoglobina plasmática, houve redução de 4,1g/m² na massa ventricular esquerda, em um seguimento de 24 meses; enquanto que, para cada redução de 1g/dl, houve aumento da mortalidade em 16%, no mesmo período de seguimento. Os autores concluíram que pequenas variações na concentração da hemoglobina sérica seriam suficientes para gerar efeitos deletérios na remodelação do miocárdio e contribuir para a piora da IC e que o aumento do risco de morbimortalidade secundário à anemia foi observado independente da classe funcional ⁸⁵.

Segue a Figura 4, resumando o estudo de Anand et al.

FIGURA 4: Hemoglobina em pacientes com IC



A anemia aumenta a sua prevalência em proporção linear à redução da FG. Está relacionada à pior evolução nos pacientes submetidos à terapia renal substitutiva, assim como à maior presença de HVE, IC e maior mortalidade nesta população. Em transplantados, é responsável pelo aumento da massa ventricular esquerda, mesmo com DRC moderada. O grau de anemia aumenta tanto risco de eventos cardiovasculares quanto a mortalidade⁹⁹. Keith et al (2004), ao realizarem um seguimento de renais crônicos, constataram que a DCV foi a principal causa de morte entre renais em pré-diálise e transplantados, que a ICO, o DM e a IC foram mais prevalentes no grupo que faleceu durante o seguimento, sem chegar ao tratamento renal substitutivo, que a anemia acelerou a progressão da doença cardíaca, da disfunção renal e que também esteve relacionada com maior mortalidade⁹². Segundo análise de Jurkovic et al (2006), a anemia pode ser a chave entre o aumento da prevalência de ICO em portadores de DRC. Foi demonstrado que houve aumento da prevalência desta em renais anêmicos comparados com renais não anêmicos¹²⁰.

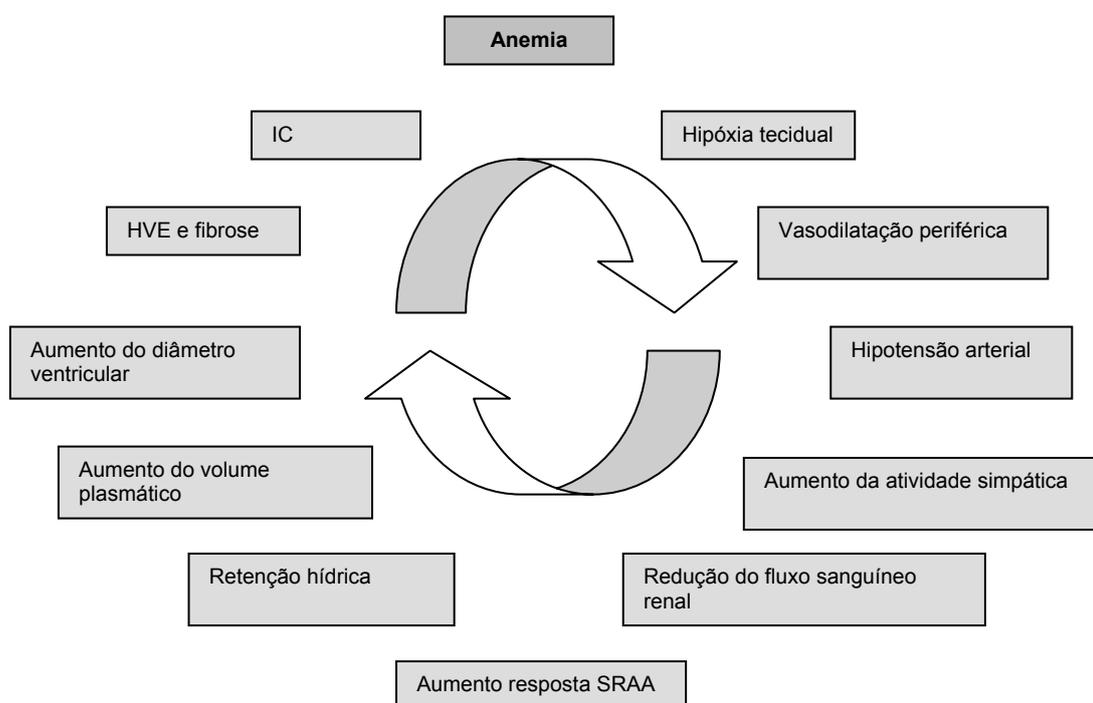
Em uma revisão realizada por Silverberg et al (2005), os autores descreveram várias evidências da detecção e intervenção da anemia em portadores de IC. Entre elas, ressaltaram a redução da massa ventricular, a melhora da função cardíaca em renais tratados com Epo; estes, quando iniciam o tratamento na fase pré-dialítica, prolongam o tempo de início da diálise e reduzem o número de internações; em portadores de IC especificamente, a correção da anemia também reduz este número e a necessidade do uso de diuréticos venosos, assim como proporciona a melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida¹²¹. Poucos estudos abordam o efeito do

tratamento da anemia como forma de intervenção coadjuvante ao tratamento convencional em IC. Destacam-se aqui, os estudos de Silverberg et al (2000, 2001) e Besarab (1998)^{20,23,112}.

A correção da anemia melhora a isquemia miocárdica, o fluxo sanguíneo renal e a FG, podendo regredir a sua progressão. Através da administração de ferro intravenoso e ERHu subcutânea, pode melhorar a classe funcional, a resposta terapêutica, o tempo de internação em pacientes com IC^{20,21,23,24,102}.

A Figura 5 explicita a relação da anemia e da doença cardiovascular.

FIGURA 5: Anemia e doença cardiovascular



IC – insuficiência cardíaca, HVE – hipertrofia do ventrículo esquerdo, SRAA – sistema renina angiotensina-aldosterona
 Fonte: Adaptação de Silverberg DS et al. The cardio renal syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both the cardiac and renal function and reduce hospitalizations. Clin Nephrol 2003; 60(Suppl1):S93-S102.

3.7. Tratamento de escolha da anemia na Doença Renal Crônica e Insuficiência Cardíaca

Diagnostica-se anemia na DRC quando se encontram níveis de hemoglobina sérica menores que 11g/dl para mulheres pré-menopausa e menores que 12g/dl para homens ou mulheres pós-menopausa ⁹⁰. Apesar de ser um dos fatores de risco tanto para DRC quanto para IC, a anemia não tem sido valorizada na prática clínica em seus mecanismos fisiopatológicos.

O tratamento da anemia na IC é raramente considerado, mas deve ser realizado, aliado ao tratamento convencional, podendo ter repercussão favorável em redução de custos com os agravos da IC ²⁴.

Estudos demonstram que a deficiência de Epo é a causa mais prevalente de anemia em renais e o tratamento por meio da Epo exógena pode corrigir completamente a mesma. A EpoRHu representa o maior avanço na terapia para DRC desde o advento da fístula arteriovenosa, reduzindo o risco relativo de mortalidade geral e cardiovascular. A indicação de tratamento com a EpoRHu inclui todos os renais crônicos adultos ou crianças em tratamento conservador ou dialítico que apresentem hemoglobina menor que 11g/dl ¹¹⁰.

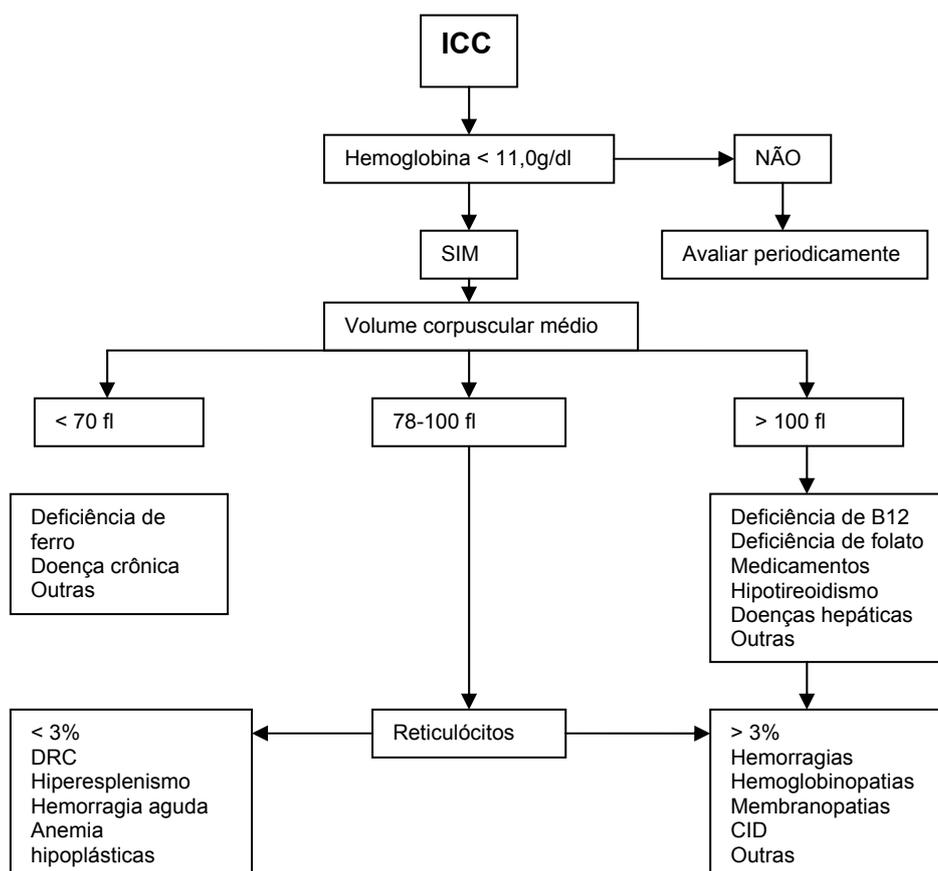
A quantificação da anemia deverá ser realizada pela hemoglobina e hematócrito séricos, embora se previna que, para amostras de sangue estocadas por um período de tempo maior que oito horas consecutivas, poderá gerar edema da hemácia, aumentando falsamente o hematócrito, enquanto a hemoglobina, nas mesmas condições, permanece constante. A avaliação para uso da EpoRHu inclui avaliação clínica da função renal, da adequação do KT/V para os pacientes em tratamento dialítico, o estado nutricional, presença de processos inflamatórios, perdas sanguíneas ou parasitoses, presença de

hiperparatireoidismo ou intoxicação pelo alumínio; e avaliação laboratorial com hemograma e dosagem de reticulócitos, ferritina, saturação de transferrina, dosagem de proteína C reativa. Se necessário, solicitação de exames para hemólise, hemoglobinopatias, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico ¹¹⁰.

A hemoglobina almejada está em torno de 11 a 12g/dl, pois melhora a função cardíaca, a classe funcional e reduz o número de internações ¹¹⁰.

A Figura 6 demonstra uma adaptação para avaliação da anemia

FIGURA 6: ALGORITMO PARA AVALIAÇÃO DA ANEMIA



Onde DRC - doença renal crônica. Fonte: Adaptado de Nathan DG, Oski FA, 1993.

A correção da anemia tem impacto favorável tanto na função renal como na cardíaca, tanto em sua progressão quanto na qualidade de vida de seus portadores. Em pacientes renais, a anemia tem importante relação com o aumento do risco de morte, doença coronariana, IC, acidente vascular cerebral e progressão para estágio final da doença renal. Segundo Silverberg et al (2005), o uso da Epo pode ter um efeito positivo direto no coração e no cérebro não relatado com a correção da anemia, por reduzir as células apoptóticas e aumentar a neovascularização, ações que podem prevenir danos teciduais. Tal fato poderá ter repercussão terapêutica futura, não só como opção no tratamento da DRC e IC, mas também na doença coronariana instável, no infarto agudo do miocárdio, no acidente vascular cerebral ¹²². Vários estudos têm confirmado este benefício, principalmente a crucial relação com a IC. O tratamento da anemia na IC é raramente considerado, mas deve ser realizado, aliado ao tratamento convencional, podendo ter repercussão favorável na redução do número de hospitalizações, melhor controle da doença e redução de custos secundários aos seus agravos ^{19,20,21,102,115,121}.

As Figuras 7 e 8 resumizam o tratamento inicial com ferro e eritropoietina, respectivamente.

Figura 7: Tratamento inicial com Ferro

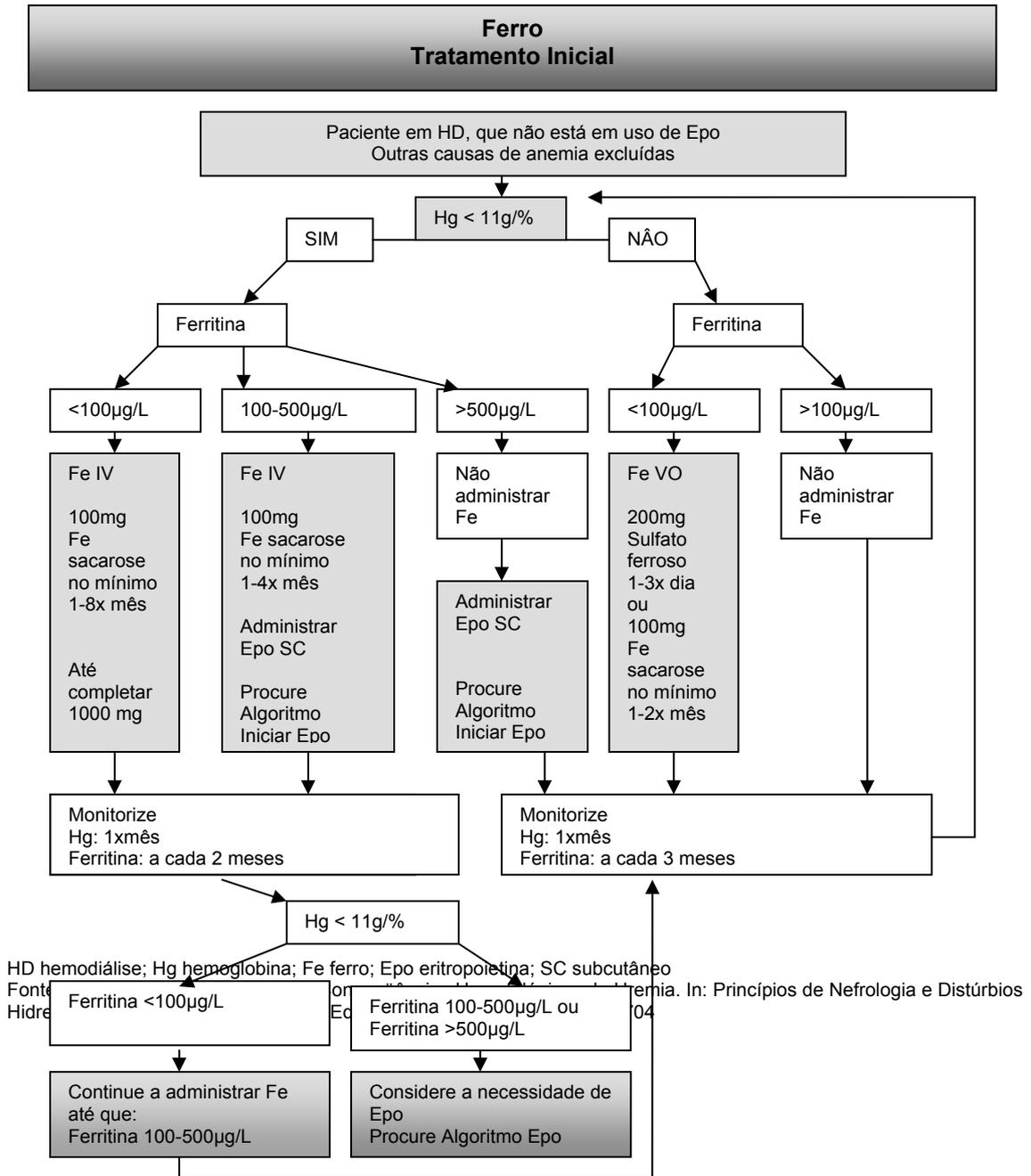
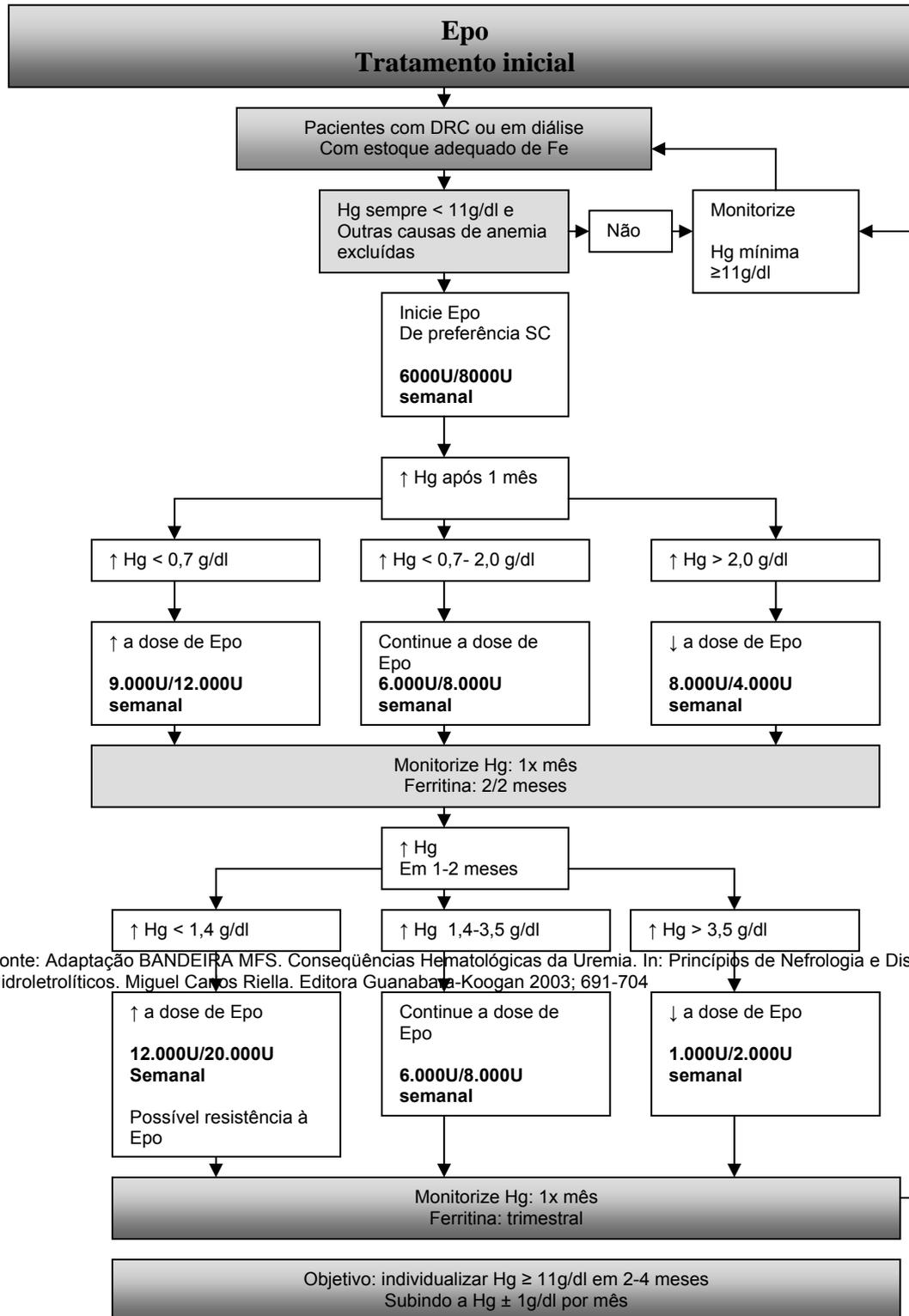


FIGURA 8: Tratamento Inicial com Eritropoietina



Questiona-se muito qual o melhor momento para se iniciar o tratamento da anemia na IC. A experiência da correção da Epo e ferro endovenoso em pacientes renais crônicos, demonstra que quanto mais precoce o início do tratamento, melhores serão os resultados. Especificamente, para pacientes com IC, ainda não se tem esta resposta ¹²³.

Segundo a I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada, 2005⁷, encontra-se indicada a correção da anemia com Epo subcutânea e ferro endovenoso em pacientes com níveis de hemoglobina plasmática abaixo de 10g%, em pacientes portadores de IC com DRC ou maiores de 60 anos ou com insuficiência coronariana associada, com grau de recomendação IIa, nível de evidência B ⁷.

O tratamento recomendado para pacientes com IC orienta inicialmente avaliar as reservas de ferro (dosagens de ferro sérico, ferritina e saturação de transferrina). O ferro via oral poderá ser usado, mas apresenta inúmeros efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, constipação. Pacientes com IC têm aumento da atividade inflamatória com menor absorção do ferro via intestinal por ação da hepcidina, além do edema das alças intestinais. A dose diária deverá ser de 200mg de ferro elementar, muitas vezes não tolerado. Utiliza-se a dose de 80ui/kg de peso corporal de Epo subcutânea, em intervalos de uma a duas vezes por semana. Cada ampola de Epo contém 2.000ui ou 4.000ui. Aliado, sacarato de hidróxido de ferro, em que cada ampola de 5ml contém 100mg de ferro elementar, na posologia de uma a duas ampolas por semana ou a cada 15 dias. Deveremos monitorar a pressão arterial e a saturação de transferrina, ferritina e hemoglobina (as três últimas, a cada 3 meses) ¹²³.

4 A SÍNDROME ANÊMICA CARDIORRENAL

Como já mencionado, a disfunção renal é complicação comum e progressiva da IC que sofre flutuações da FG conforme o estado hemodinâmico e o tratamento de seus portadores. A co-existência da DRC e da IC piora significativamente o prognóstico de ambas as patologias, uma vez que a própria condição fisiopatológica amplia a progressão da doença em cada órgão individualmente, aumentando exponencialmente a morbimortalidade desta população em relação à população geral.

A despeito do atual reconhecimento e da freqüente combinação da disfunção dos dois órgãos, a síndrome cardiorrenal ainda não teve toda a sua fisiopatologia bem elucidada, bem como não houve um consenso para o seu manuseio. A maior sobrevida que tem ocorrido com os portadores de doenças crônicas e, em especial, da IC poderá fazer com que visualize uma maior prevalência da síndrome, ao conhecer diferentes estágios desta doença^{124,125}.

Numa revisão de Bongartz et al (2005), foi incluído o modelo de Guyton para explicar o fenômeno da síndrome cardiorrenal através da relação entre o débito cardíaco, controle de fluídos extracelulares e pressão arterial. Os autores consideraram, porém, que não foram adicionadas nesta análise as observações atuais quanto à progressão da aterosclerose, mudanças nas estruturas miocárdicas, bem como o declínio da função renal. Sabe-se hoje que fatores como o aumento da atividade do sistema renina angiotensina aldosterona, do *stress* oxidativo, da inflamação e da maior reatividade do sistema nervoso simpático coexistem na fisiopatologia da disfunção renal e cardíaca, agindo como supostos conectores de uma auto-regulação¹²⁵.

Os desfechos clínicos de pacientes portadores da síndrome cardiorenal foram analisados prospectivamente e, como resultados, verificaram que pacientes acompanhados ambulatorialmente também tinham alto risco de mortalidade. Este risco aumentou consistentemente em pacientes com creatinina plasmática acima de 1,3mg/dl. Sendo assim, a função renal foi um poderoso fator prognóstico adverso para inúmeras variáveis clínicas, incluindo a classe funcional e a fração de ejeção. Mesmo sendo a DRC um fator preditor de mortalidade de todas as causas, ela foi especialmente preditiva de morte e progressão da IC, sugerindo ser fator de manifestação ou exacerbação da disfunção ventricular. Nos pacientes hospitalizados, a piora da função renal aumentou os desfechos desfavoráveis, e pequenas alterações da creatinina plasmática foram associadas à menor sobrevida, maior tempo de hospitalizações e maior número de readmissões. Para este fenômeno, bastou incremento de 0,3mg/dl na creatinina plasmática. Nestes pacientes hospitalizados, também se observou maior necessidade de admissões em unidades de terapia intensiva ¹²⁴.

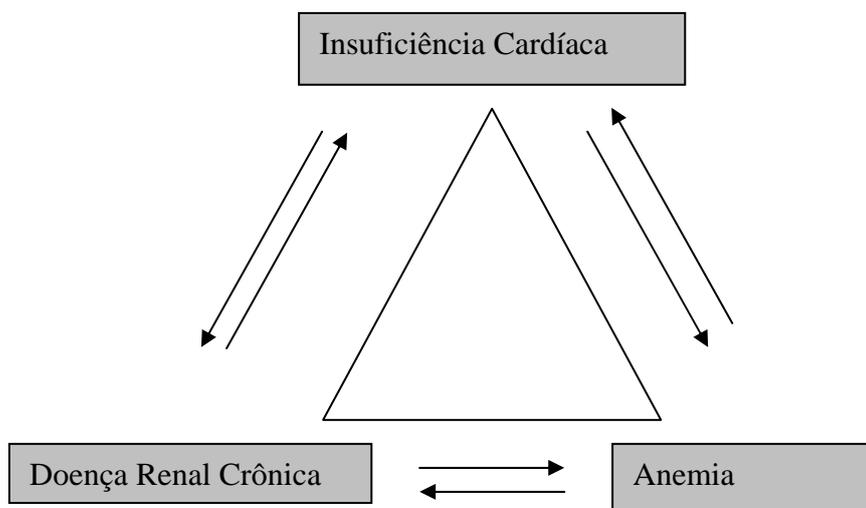
Aliado às anormalidades cardiorenais encontra-se um fator tanto considerado responsável pela progressão e severidade da disfunção e da massa renal, como determinante da severidade e mau prognóstico da IC: a anemia ¹²⁶.

A síndrome anêmica cardiorenal é definida como uma síndrome clínica observada em pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal crônica e anemia, condições que se inter-relacionam fisiopatologicamente, e a correção da anemia é um alvo terapêutico importante ^{24, 27}. Apresenta uma maior prevalência em pacientes com idade mais avançada, sexo feminino, com

disfunção cardíaca mais grave, maior grau de inflamação e concomitância de DRC e ou HAS ^{17, 27}.

A Figura 9 resume o círculo vicioso da síndrome anêmica cardiorenal:

Figura 9: Síndrome anêmica cardiorenal, o círculo vicioso de destruição



Fonte: Adaptação de Silverberg DS, et al. The cardio-renal syndrome: does is it? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl8):7-12

Em presença de anemia, há a manutenção de um círculo vicioso responsável tanto pela disfunção renal como cardíaca, encontrando-se associada à piora da sintomatologia e da classe funcional, aumentando a sua mortalidade, o número de hospitalizações ^{19,20,21,24,27}. A anemia é considerada fator de risco independente como preditor de agravamento da IC ²⁰. A presença de IC em renais crônicos chega a 64%, sendo a anemia também prevalente ²⁵. Estes três componentes são potencialmente capazes de piorar a função do

outro componente ^{19,20,21,24,25,27} . Várias terapêuticas têm sido usadas para tratamento da IC, entretanto, a correção da anemia não é realizada. A eritropoietina subcutânea como o uso de ferro intravenoso podem ser usados como possibilidade de melhora dos três componentes referidos ^{21,22,24,27,104} . A correção da anemia com suplementação de ferro endovenoso e emprego de eritropoietina proporciona melhora concomitante do quadro cardíaco e renal ^{19,20,21,24,25,27,29,105} .

É importante o reconhecimento de que a anemia normalmente não é tratada em portadores de IC, que este fato pode contribuir para a resistência à terapia convencional para o seu manuseio, com conseqüente progressão da doença. Conjuntamente, a mesma também pode ser responsável pela simultânea deterioração renal. Assim, a correção da anemia poderá ter um caráter crucial na prevenção da progressão tanto da doença renal como cardíaca, além de todo o arsenal terapêutico do conhecimento atual para tratamento destas patologias ¹¹⁵.

Os diversos estudos de Silverberg e seus colaboradores ao longo dos anos demonstram consistentemente a importância desta interação tão letal. Em 2000, os autores publicaram um estudo sobre a prevalência e a severidade da anemia em pacientes com IC e o efeito da correção sobre a função cardíaca, função renal e hospitalizações. Foi a primeira publicação acerca da intervenção da anemia sobre a função cardíaca e renal. Após este trabalho, vários outros foram publicados, não somente por estes autores, retratando as conseqüências da anemia sobre a função cardiorrenal, a importância do reconhecimento e intervenção precoces, os seus benefícios e a interação entre este círculo vicioso de alta mortalidade ²³.

O Quadro 7 apresenta alguns estudos sobre a interação da anemia, IC e DRC.

QUADRO 7 : Interação entre anemia, DRC e IC

| Ano | Periódico | Objetivos principais | Conclusões |
|------|--|---|---|
| 2000 | J Am Coll Cardiol Silverberg et al ²³ | Avaliar prevalência da anemia em IC e efeitos de sua correção | Tratamento da anemia melhorou função cardíaca, classe funcional, reduziu uso de diuréticos venosos e hospitalizações |
| 2001 | J Am Coll Cardiol Silverberg et al ¹²⁷ | Estudo randomizado, controlado avaliando anemia em pacientes com IC severa e os efeitos de sua correção | Correção da anemia com Epo e ferro EV melhorou função cardíaca, reduziu uso de diuréticos venosos e hospitalizações, estabilização da função renal, |
| 2002 | Eur J Heart Fail Silverberg et al ¹²⁸ | Revisão. Severidade da anemia aumenta com a severidade da IC. A anemia na IC é multifatorial, sendo fator de risco independente para aumento da mortalidade | Importância de se corrigir a anemia como também maior interação entre cardiologistas, nefrologistas e intensivistas a respeito dos atuais conhecimentos |
| 2002 | J Am Coll Cardiol Horwich et al ¹⁵ | Anemia associa-se à piora dos sintomas, da classe funcional em pacientes com IC avançada | Presença de anemia aumenta mortalidade desta população |
| 2003 | Kidney Internacional Mancini et al ¹²⁹ | Etiologia da anemia na IC é multifatorial, gerando piora hemodinâmica e da função cardíaca. Correção da anemia deve ser lembrada | Epo aumenta a capacidade para o exercício e melhora a qualidade de vida em pacientes anêmicos com IC |
| 2003 | Nephrol Dial Transplant Silverberg et al ¹¹⁸ | Estudo aberto não controlado para investigar efeito da correção da anemia com Epo e ferro EV em pacientes com e sem diabetes | Tanto o grupo com como o sem diabetes teve melhora da classe funcional, estabilização da função renal e redução da necessidade de hospitalização |
| 2003 | Nephrol Dial Transplant Silverberg et al ²⁰ | Revisão. Causas e conseqüências da interação entre anemia, IC e DRC | Benefício da correção da anemia sobre a função tanto cardíaca como renal |
| 2003 | Clin Nephrol Silverberg et al ²¹ | Revisão. Estudos controlados e não controlados demonstram os benefícios do tratamento da anemia com Epo SC com ou em ferro EV | Benefício da correção da anemia sobre a função tanto cardíaca como renal |
| 2003 | Kidney Int (Suppl) Silverberg et al ²⁴ | Revisão. Descreve o círculo vicioso da síndrome e suas repercussões | Aconselha a correção da anemia e a maior interação entre profissionais de saúde |
| 2004 | Blood Purif Silverberg et al ¹¹⁵ | Revisão. Interações detalhadas entre a IC, falência renal e anemia | Benefício da correção da anemia sobre a função tanto cardíaca como renal |

| Ano | Periódico | Objetivos principais | Conclusões |
|------|--|--|---|
| 2004 | Int J Cardiol Wexler D et al ¹³⁰ | Entre pacientes com IC grave, 52,4% são anêmicos e 47,6% têm algum grau de DRC | Correção da anemia pode ser crucial para a prevenção da progressão da IC e da DRC |
| 2004 | Circulation Anand et al ⁸⁵ | Pacientes com IC crônica são comumente anêmicos. Decréscimo de 1g/dl de hemoglobina aumenta mortalidade em 16%, enquanto que acréscimo de 1g/dl reduz massa ventricular esquerda em 4,1g/m ² | Anemia aumenta risco de morbimortalidade de pacientes com IC independente da classe funcional. |
| 2004 | Heart Coats AJS ¹¹⁶ | Anemia reduz tolerância ao esforço, aumenta severidade e progressão da IC, bem como a mortalidade | Anemia e DRC são preditores independentes de mortalidade em IC |
| 2005 | Eur J Clin Invest Horl e Ertl ¹⁰⁸ | Anemia é fator independente para mortalidade em pacientes com disfunção ventricular e HVE. Hemoglobina e grau de eritropoietina plasmática são preditores de sobrevivência em IC | Impacto da hemoglobina na sobrevida segue curva em U |
| 2005 | Nephrol Dial Transplant Lewis et al ¹¹³ | Os efeitos deletérios da anemia sobre a hemodinâmica cardíaca e renal vêm sendo valorizados. A prevalência, etiologia, função ventricular na IC é detalhado. | Severidade da anemia é fator independente para desfecho cardiovascular. Cada redução de 1% no hematócrito está associado a 2% de mortalidade em um ano. |
| 2005 | Kidney Blood Press Silverberg et al ¹³¹ | Avaliar o efeito do tratamento da anemia em pacientes com IC, num seguimento prolongado | Melhora da classe funcional, redução do número de hospitalizações, manutenção dos estoques de ferro, estabilização da função renal |
| 2006 | Circulation Tang YD et al ¹³² | Conseqüências fisiopatológicas da anemia interferindo negativamente sobre o coração e o rim | Importância do diagnóstico precoce. Opção da correção da anemia reduzindo desfechos |
| 2006 | J Am Soc Nephrol Khan et al ¹⁶ | Anemia é fator de risco modificável tanto para IC quanto para DRC. Pacientes com disfunção sistólica desenvolvem rápido declínio da função renal, que aumenta a mortalidade, independente da piora da IC | Estadiamento da DRC e a velocidade de seu declínio pode ser poderoso instrumento para estratificação de risco em pacientes com IC |
| 2006 | Curr Opin Nephrol and Hypertension Jurkovitz et al ¹²⁰ | A anemia pode ser a chave entre o aumento da prevalência de ICO entre portadores de DRC | Síndrome anêmica cardiorenal é fenômeno pouco conhecido. Evidências são insuficientes para confirmar o benefício do tratamento da anemia com Epo no risco cardiovascular ou na progressão de DRC em portadores de IC. |
| 2006 | Circulation Go et al ¹³³ | Anemia prediz eventos cardiovasculares adversos em IC, independente de DRC ou outros fatores associados | Anemia é fator de risco modificável que pode ser corrigido com melhora hemodinâmica |

Onde: IC, insuficiência cardíaca; DRC, doença renal crônica; ICO, insuficiência coronariana aguda; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; Epo, eritropoietina

Estes dados norteiam para um olhar mais criterioso na avaliação da função renal e da anemia, além dos critérios clínicos já estabelecidos, através de exames de fácil execução e baixo custo, por vezes, não valorizados pelo médico assistente, que concentra o diagnóstico em exames de alto custo, refletindo em maiores gastos para uma instituição que carece de recursos, como se trata do Sistema Único de Saúde (SUS), universo de nosso estudo, sem aumentar o leque de informações e possibilidades terapêuticas.

Conhecer os fatores de risco para IC, seus fatores agravantes e ou precipitantes torna-se ferramenta valiosa para a redução de seus agravos. Através de metodologia adequada, diagnostica-se, quantifica-se e pode-se orientar corretamente os portadores de IC, especialmente os naturalmente de maior gravidade (IC sistólica). Com a otimização individualizada do tratamento, corrigindo e agindo nas anormalidades de maior monta, pode-se modificar a história natural desta patologia que, hoje, mata mais que câncer e AIDS.

Sendo assim, formulamos a hipótese de que fatores outros que não os tradicionais interferem na história natural da IC e mudam o seu prognóstico. A presença de DRC e de anemia é capaz de piorar o prognóstico da doença e o seu desfecho.

Quem são estes pacientes em que se devem buscar ativamente anormalidades renais e hematológicas para melhor assisti-los, antes que venham a descompensar a sua doença e chegar à internação?

5 OBJETIVOS

Objetivo primário

Determinar a prevalência da anemia e da doença renal crônica em pacientes de alto risco cardiovascular, portadores de insuficiência cardíaca sistólica estágios B e C;

Objetivos secundários

- I. Avaliar a prevalência da DRC em estágios B e C da IC;
- II. Avaliar a prevalência de anemia em estágios B e C da IC;
- III. Avaliar a reserva de ferro em pacientes com IC em estágios B e C, portadores de anemia, e correlacionar com a presença ou não de DRC;
- IV. Avaliar desfechos clínicos em 12 meses de seguimento quanto à presença de internações ou óbitos, nos estágios B e C da IC;
- V. Avaliar as variáveis clínico-laboratoriais determinantes dos desfechos internações ou óbitos após doze meses de seguimento.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1. Material

O estudo foi realizado no SCHDO (Serviço de Controle de Hipertensão, Diabetes e Obesidade, SUS, situado à Rua Marechal Deodoro, 496, 8º Andar, Centro; Juiz de Fora/ MG), um programa de atenção secundária do Sistema Único de Saúde.

Os pacientes foram selecionados do Pólo de Insuficiência Cardíaca do SCHDO, onde têm acompanhamento educativo, assistencial e dispensação medicamentosa bimestralmente. Os pacientes encontravam-se em uso de medicações otimizadas para o tratamento medicamentoso da IC, incluindo o uso de inibidores da enzima de conversão ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, beta-bloqueadores (carvedilol); furosemida, digital, quando indicados. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, aderentes às consultas nos últimos 6 meses, com classe funcional de I a III, pela classificação da New York Heart Association (NYHA), com fração de ejeção ao ecocardiograma bidimensional com doppler, menor ou igual a 45%. Foram excluídos pacientes com doenças infecto-contagiosas, proliferativas ou neoplasia; e presença de IC sistólica passível de reversão, como por exemplo, lesões valvares ou coronarianas com indicação de correção cirúrgica ou percutânea.

Para avaliação da anemia, consideramos níveis de hemoglobina sérica abaixo de 13g/% para homens e abaixo de 12 g/% para mulheres ^{103,134}. Para avaliação de DRC, consideramos a filtração glomerular menor que 60ml/min/1,73m², estimada pela fórmula MDRD, presentes por mais de duas medidas, no período mínimo de três meses ⁸⁸.

Foram colhidos os dados referentes às variáveis antropométricas (idade, sexo, índice de massa corporal), clínicas (fatores de risco para IC, complicações conhecidas secundárias à HAS e DM, sintomas clínicos, classe funcional), exames complementares (laboratoriais, radiografia de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma bidimensional com doppler), manejo medicamentoso e desfechos clínicos. Considerou-se desfecho cardiovascular a presença de hospitalizações ou morte durante o período de seguimento. O acompanhamento dos desfechos foi feito através de informação durante as consultas assistenciais de seguimento ou contato telefônico.

O tamanho amostral estimado foi de aproximadamente 100 (cem) pacientes, ou quantos fossem possíveis serem acompanhados durante o período proposto (31 de janeiro de 2006 a 31 de janeiro de 2007).

A tabela 3 apresenta as variáveis clínicas, laboratoriais e de exames complementares que foram analisados no presente estudo:

Tabela 3: Variáveis analisadas e valores de normalidade:

| Variáveis | Método utilizado/ Discriminação | Valores de normalidade |
|-------------------------------------|---|--|
| Idade | Anos | |
| Sexo | Feminino/ Masculino | |
| IMC | Kg/m ² | < 25 Kg/m ² , Obesidade > 30 Kg/m ² |
| PAS | Auscultatório/mmHg, | <130 |
| PAD | Auscultatório/mmHg | <85 |
| PP | PAS-PAD (mmHg) | <53 |
| Hg | Citometria automatizada, g/dl | < 12g/dL, mulheres e < 13g/dL, homens |
| Glicemia jejum | Enzimático, mg/dL | 70 a 99 |
| Colesterol total | Enzimático, mg/dL | <200 |
| HDL-colesterol | Enzimático, mg/dL | < 45, para homens; < 55, para mulheres |
| LDL-colesterol | Enzimático, mg/dL | < 130 |
| Triglicérides | Enzimático, mg/dL | < 150 |
| Sódio | Eletrodo íon-seletivo, mEq/l | 140 a 148 |
| Potássio | Eletrodo íon-seletivo, mEq/l | 3,6 a 5,2 |
| Cálcio | Colorimétrico, mg/dL | 8,8 a 10,50 |
| Fósforo | Colorimétrico, mg/dL | 2,5 a 4,9 |
| Creatinina | Picrato cinético, mg/dL | 0,6 a 1,3 |
| Ferritina | MEIA,ng/ml | Homem: 16 a 323, Mulher: 6,9 a 282,5 (antes da menopausa), 14 a 233 (após menopausa) |
| Índice de saturação da transferrina | Relação entre ferro e capacidade total de ligação do ferro, % | 20 a 50% |
| Filtração glomerular | MDRD, ml/min | < 60 |
| ECO: Fração de Ejeção | % | |

Onde: IM= índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica, PP = pressão de pulso; Hg = hemoglobina sérica; ECO = ecocardiograma. Exames laboratoriais, referências usadas pelo Laboratório Central do PAM-Marechal (do Sistema Único de Saúde).

6.2. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo prospectivo observacional, quantitativo para avaliação de casos prevalentes e tendo como unidade de avaliação o indivíduo, através de estratégia mista:

1. De coorte, com enfoque prognóstico para os desfechos clínicos;
2. Estudo transversal, analisando variáveis dependentes e independentes (doença renal crônica, anemia, outros fatores de risco e fatores

prognósticos de agravamento da doença), entre grupos distintos da classe cronológica da IC, estágios B e C.

6.3. Evolução do estudo

O Pólo de Insuficiência Cardíaca do SCHDO caracteriza-se por ações assistenciais, educativas, agendamento de consultas e dispensação de medicamentos para HAS e DM2. Teve como responsável, a pesquisadora deste estudo, que atuou efetivamente tanto nas ações educativas quanto nas assistenciais. A periodicidade das consultas de seguimento ocorreu num espaço entre 45 a 60 dias, com agendamento prévio dos retornos. Exames laboratoriais quanto à presença de anemia ou DRC foram colhidos no início do estudo, assim como as outras variáveis. O paciente foi avaliado através de anamnese, exame físico a cada consulta realizada, como também participou de palestras educativas quanto ao tratamento não medicamentoso da IC (oportunidade na qual houve a apresentação do estudo, o convite para participação e a assinatura do TCLE), orientações dietéticas e nutricionais, importância da aderência à medicação, do reconhecimento precoce de sintomas de descompensação, da importância da inclusão da atividade física na rotina de vida. Aliado, foi o espaço onde os pacientes e familiares puderam retirar dúvidas e tiveram acesso a um melhor esclarecimento sobre a doença, as suas complicações e as formas de minimizar os obstáculos.

Salientamos que o estudo foi transversal, e que o único enfoque secundário (estudo de coorte), foi para variáveis de internação e óbitos. Foram analisadas variáveis de idade, em anos; sexo; etnia; IMC em kg/m². O IMC foi calculado dividindo-se o peso corporal em quilogramas (kg) pelo quadrado da

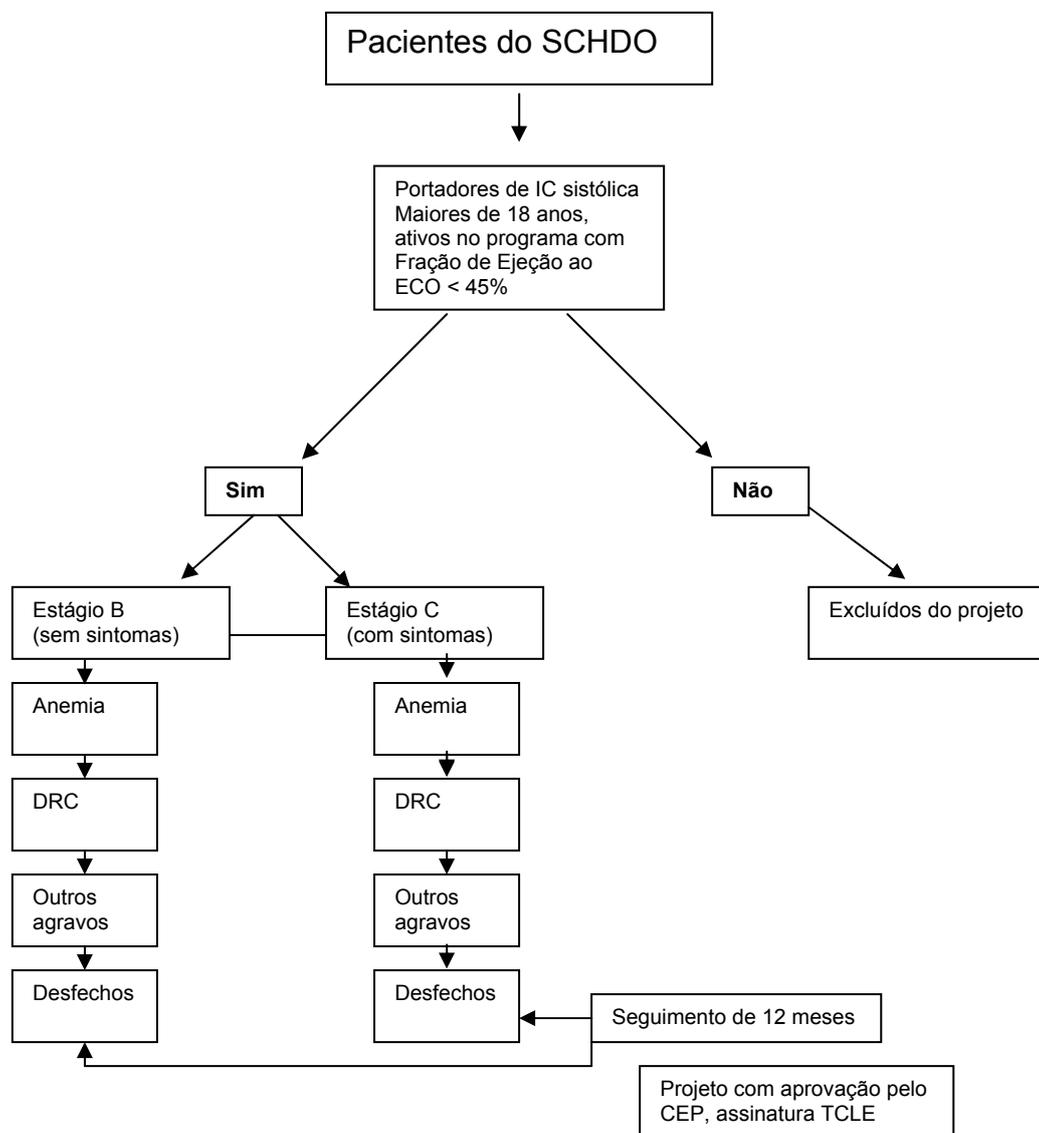
altura, em metros (m^2). Os resultados obtidos foram classificados de acordo com a OMS (1998), sendo considerados como normais o caso de pacientes com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 ; sobrepeso, IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2 ; obesidade grau I, IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2 ; obesidade grau II, IMC entre 35 e 39,9 kg/m^2 ; obesidade grau III, IMC > 40 kg/m^2 . Foram usados como parâmetros eletivos para HAS níveis pressóricos maiores ou iguais a 130mmhg de pressão arterial sistólica e ou 85mmhg de pressão arterial diastólica ⁴¹. O método de medida utilizado foi o indireto, através de técnica auscultatória com esfigmomanômetro aneróide calibrado, com manguitos de tamanho recomendados de acordo com o diâmetro do braço e estetoscópio, com o paciente assentado ⁴¹.

Os exames complementares foram realizados pela rede conveniada do SUS no município, fazendo parte da rotina de assistência a esta população. Foram eles: hematócrito e hemoglobina, glicemia de jejum, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, sódio, potássio, urina 1 com presença de + ou mais cruces de proteinúria, cálculo da filtração glomerular estimada através da fórmula MDRD. Em pacientes anêmicos, acrescentamos dosagem de ferro, ferritina e saturação de transferrina. Em portadores de DRC, acrescentamos dosagens de cálcio e fósforo. Para a presença de hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma de repouso (ECG) utilizou-se critérios de Sokolow-Lyon e Cornell ^{66,67}. No ECG, ainda observou-se o ritmo de base, se sinusal, ou presença de fibrilação atrial; se presença de bloqueio de ramo, anormalidades isquêmicas ou de hipertrofia associadas, como também da presença de marca-passo definitivo. O exame de ecocardiograma bidimensional com doppler foi usado para caracterizar e

avaliar o comprometimento miocárdico, sendo valorizados neste estudo, a fração de ejeção (FE), pelo método de Simpson, e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

6.4. Desenho do estudo

Figura 10 - Prevalência de doença renal crônica e anemia em portadores de Insuficiência Cardíaca Sistólica



Onde: CEP- Comitê de Ética e Pesquisa, TCLE- termo de consentimento livre e esclarecido

6.5. Análise estatística

Para análise dos dados referentes ao objetivo primário, utilizou-se técnicas de estatística descritiva (percentagens; índices).

Para a análise dos dados buscou-se a análise univariada de todas as variáveis. Para a análise dos dados dos objetivos secundários itens I, II e III: análise univariada e análise bivariada (entre estágios B e C), teste qui-quadrado, teste t de Student. Para a análise de dados dos objetivos secundários itens IV e V utilizou-se regressão logística (para sintetizar as conclusões das análises univariadas e bivariadas associando-se à variáveis independentes do estágio B e C da IC) ou regressão de riscos proporcionais de Cox (para avaliar se os dois grupos se diferenciam quanto aos desfechos, identificando variáveis prognósticas).

Para a análise de dados dos objetivos secundários item VI, buscou-se resultados através da análise univariada e análise bivariada (entre estágios B e C dos sobreviventes, após doze meses de seguimento), teste qui-quadrado, teste t de Student. O $p \leq 0,05$ foi considerado como significância estatística.

6.6. Comitê de Ética e Pesquisa

Após concordarem em participar da pesquisa, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, cujo modelo encontra-se nos anexos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UFJF/MG.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA QUALIFICAÇÃO

1. DIRETRIZES. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, 79(Supl IV):1-30, 2002.

2. RIBEIRO, R. A. et al. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. Perspectiva Pública e Privada. **Arq Bras Cardiol**, 85(1): 3-5, 2005.

3. BARRETO, A. C. P. Hipertensão arterial e Insuficiência Cardíaca. **Rev Bras Hipertens**, 8(3): 339-343, 2001.

4. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Assistência à Saúde. Informações por especialidades e local de internação. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>.

5. ARAÚJO, D. V.; FERRAZ, M.R. Impacto econômico do tratamento da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil. O desafio da incorporação de novas tecnologias cardiovasculares. **Arq Bras Cardiol**, 85(1): 1-2, 2005.

6. TAVARES, L. R. et al. Epidemiologia da insuficiência cardíaca descompensada em Niterói- Projeto EPICA- Niterói. **Arq Bras Cardiol**, 82(2): 121-128, 2004.

7. DIRETRIZES. I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. **Arq Bras Cardiol**, 85(Supl I), 2005.

8. ROHDE, L. E. Health outcomes in descompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. **Int J Cardiol**, 102(1): 71-7, 2005.

9. DAHLSTROM, U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, 7(3): 309-16, 2005.

10. HUNT, A; SHARON, A. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult by the American College of Cardiology and the American Heart Association, Inc, 2001.

11. ANAVEKAR, N. S. et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes Myocardial Infarction. **N Eng J Med**, 351(13): 1285-1294, 2004.

12. RASSI, S. et al. Sobrevida e Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Sistólica com Início Recente dos Sintomas. **Arq Bras Cardiol**, 84(4): 309-313, 2005.

13. DRAZNER, M. H. et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. **N Eng J Med**, 45(8): 574-581, 2001.

14. PEREIRA, A. A; SARNCK, M. J. Anemia as a factor for cardiovascular disease. **Kidney Internacional**, 64(Supl 87): 532-539, 2003.

15. HORWICH, T. B.; FONAROW, G. C. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in function capacity and significant increase in mortality in patients in advanced heart failure. **J Am Coll Cardiol**, 39: 1780-1786, 2002.

16. KHAN, N. A.; MA, I.; THOMPSON, C. R. Kidney Function and Mortality among Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. **J Am Soc Nephrol**, 17: 244-253, 2006.

17. OCHIAI, M. E. et al. Associação entre evolução da função cognitiva e mortalidade após alta hospitalar em pacientes idosos com ICC avançada. **Arq Bras Cardiol**, 82(3): 251-254, 2004.

18. CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; ATALA, M. M. Prevenção e Tratamento da Insuficiência Cardíaca no Paciente Hipertenso. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 1: 55-67, 2004.
19. SILVERBERG, D.S. et al. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? **Nephrol Dial Transplant**, 18(Suppl8): viii7-viii12, 2003.
20. SILVERBERG, D. S. et al. The cardio renal syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both the cardiac and renal function and reduce hospitalizations. **Clin Nephrol**, 60(Suppl1): S93-S102, 2003.
21. SILVERBERG, D. S. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, function cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. **J Am Coll Cardiol**, 35: 1737-1744, 2003.
22. SILVERBERG, D. S. et al. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. **Nephrol Dial Transplant**, 18:141-146, 2003.
23. SILVERBERG, D. S. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. **J Am Coll Cardiol**, 35(7): 1737-44, 2000.
24. SILVERBERG, D. S. et al. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. **Kidney International**, 64(Suppl 87): S40-S47, 2003.
25. COLLINS, A. J. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. **Am J Med Sci**, 325:1630-1637, 2003.
26. JESSUP, M.; BROZENA, S. Heart Failure. **N Eng J Med**, 348(20): 2007-2018, 2003.
27. GO, A.S. et al. Chronic Kidney Disease and the risk of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalizations. **N Eng J Med**, 351: 1296-1305, 2004.
28. RUBINGER, D. Management of refractory congestive heart failure- a nephrological challenge. **Nephrol Dial Transplant**, 20(Suppl 7): vii37-vii40, 2005.
29. ATALA, M. M.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. Relevância Clínica da Cardiopatia Hipertensiva. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 1: 104-120, 2003.
30. OLIVEIRA JÚNIOR, M. T. et al. Principais características clínicas de pacientes que sobrevivem 24 meses ou mais após uma hospitalização devido à descompensação cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, 84(2): 161-166, 2005.
31. MARTIN, L. C.; FRANCO, R. J. S. A Doença Renal como Fator de Risco Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, 85(6): 432-436, 2005.
32. SILVA NETO, L. B. Individualizando manejo da insuficiência cardíaca conforme alvos terapêuticos: clínica, peptídeos natriuréticos, ecocardiografia. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul**, ANO XIV (2): 55-59, 2005.
33. HARTKE, E.M. et al. Depressão, anemia e insuficiência renal- comorbidades freqüentes na insuficiência cardíaca: implicações para o manejo. **Rev Soc Cardiol Estado do Rio Grande do Sul**, ANO XIV(2): 36-42, 2005.
34. LATADO, A. L. et al. Tendência de mortalidade por insuficiência cardíaca em Salvador, Bahia, Brasil. **Arq Bras Cardiol**, 85(5): 327-332, 2005.

35. OLIVEIRA JÚNIOR, M. T. et al. Análise de custos do tratamento de episódios de descompensação aguda da IC. Levosimedan versus dobutamina. **Arq Bras Cardiol**, 85(1): 9-14, 2005.
36. ALBANEZI FILHO, F. M. Indicadores de Doença Cardiovascular no Estado do Rio de Janeiro com relevo para a Insuficiência Cardíaca. **Rev da SOCERJ**, 17(1): 264-69, 2004.
37. KUGA, P. H.; ARFELLI, E.; TOSTES, P. C. Arritmias complicam o manuseio e aumentam a morbi-mortalidade na Insuficiência Cardíaca. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 1: 82-115, 2004.
38. OLIVEIRA, G. M. M.; KLEIN, C. H.; SILVA, N. A. S. S. Letalidade por doenças isquêmicas do coração no Estado do Rio de Janeiro no período de 1999 a 2003. **Arq Bras Cardiol**, 86(2): 131-137, 2006.
39. KOPEL, L.; LAGE, S. G. Insuficiência Cardíaca: Conceito, Importância e Significado da Classificação Funcional. In: Manual de Cardiologia da Sociedade Paulista de Cardiologia - SOCESP. São Paulo. Editora Atheneu, 2000; 26-27.
40. CONCEIÇÃO, T. V. et al. Valores de pressão arterial e suas associações com fatores de risco cardiovasculares em servidores da Universidade de Brasília. **Arq Bras Cardiol**, 86(1): 26-31, 2006.
41. REDON, J. et al. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: The ERIC-HTA Study. **Journal of Hypertension**, 24(4): 663-669, 2005.
42. DIRETRIZES. IV Diretrizes Brasileiras sobre Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, 82(Supl IV): 7-14, 2004.
43. D'AGOSTINHO, R. B. Risk prediction and finding new independent prognostic factors. **Journal of Hypertension**, 24(4): 543-546, 2005.
44. BASTOS, M. G. et al. Doença renal Crônica: Problemas e Soluções. **J Bras Nefrol**, 26(4): 202-215, 2004.
45. PLAVINIK, F. L.; TAVARES, L. Avaliação Inicial do Paciente Hipertenso. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 13(1): 56-63, 2003.
46. DIRETRIZES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Melito e Tratamento do Diabetes Melito Tipo 2. **Arq Bras Endocrinol**, 2002.
47. CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; ATALA, M. M. Síndrome Metabólica como Fator de Risco para Insuficiência Cardíaca. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 14(4): 616-629, 2004.
48. LOPES, H. F. Hipertensão Arterial e Síndrome Metabólica: Além da Associação. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 15(4): 64-77, 2003.
49. DUARTE, E. R.; POLLANDA, L. C.; PORTAL, V. L. Perfil Inflamatório, Metabólico e Lipídico na Síndrome isquêmica Aguda: Relação com Eventos Intra e Pós-Hospitalares. **Arq Bras Cardiol**, 84(2): 122-129, 2005.
50. TORRES, B. S.; GODOY, I. Doenças Tabaco-Relacionadas, Diretrizes para Cessação do Tabagismo. **J Bras Pneumol**, 30(Supl2): S19-S29, 2004.
51. CASTARDELI, E.; PAIVA, S. A. R.; MATSUBARA, B. B. A exposição crônica à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca e prejuízo à função ventricular. **Arq Bras Cardiol**, 84(4): 320-324, 2005.
52. DIAS, I. N. B. et al. Análise de fatores cardiovasculares e complicações de hipertensos e diabéticos tabagistas num serviço do SUS. **Diabetes Clínica**, 8(5): 366-370, 2004.

53. DIRETRIZES. I Diretriz de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol**, 85(Supl I), 2005.
54. CHEN, J. et al. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults. **Ann Intern Méd**, 140: 167-174, 2004.
55. GONÇALVES, G. et al. O bloqueio do sistema renina angiotensina atenua a remodelação cardíaca em ratos submetidos à estenose aórtica. **Arq Bras Cardiol**, 84(4): 304-308, 2005.
56. CICOGNA, A. C. et al. Participação do Estado Contrátil e do Relaxamento Miocárdico na Disfunção Ventricular durante a Transição Hipertrofia- Falência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, 69(6): 381-384, 1997.
57. LANDMESSER, U.; DREXLER, H. The clinical significance of endothelial dysfunction. **Curr Opin Cardiol**, 20: 547-551, 2005.
58. TREZZA, E. Insuficiência Cardíaca: Individualização do Tratamento. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 1: 167-78, 2004.
59. KENCHIAIAH, S. et al. Obesity and the risk of heart failure. **N Eng J Med**, 347(5): 305-313, 2002.
60. PALOMBINI, D. V.; ROHDE, L. E.; CRESTANA, L. Determinação de parâmetros hemodinâmicos através do ecocardiograma bidimensional com doppler: ferramenta para busca de otimização terapêutica em pacientes ambulatoriais com ICC. **Arq Bras Cardiol**, 84(4): 351-356, 2005.
61. MARWICH, T. H. Dyspnea and Risk in Suspected Coronary Disease. **N Eng J Med**, 353(18): 1963-1965, 2005.
62. JAVAHERI, S. A Mechanism of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. **N Eng J Med**, 341(13): 949-954, 2005.
63. LORENZI-FILHO, G. et al. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. **Clinics**, 60(4): 333-344, 2005.
64. PIMENTEL, M.; ZIMERMAN, L. I. Estratificação de risco de morte na IC. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul**, ANO XIV(2): 33-35, 2005.
65. VELOSO, L. G. et al. Repercussão nutricional na insuficiência cardíaca avançada e seu valor na avaliação prognóstica. **Arq Bras Cardiol**, 84(6):, 2005.
66. LUNA FILHO, B. et al. Aplicações clínicas do ECG nas miocardiopatias dilatadas. **Rev Cardiol Estado de São Paulo**, 9(3): 312-317, 1999.
67. GASPERIN, C. A. et al. Análise dos Critérios Eletrocardiográficos para determinação de Sobrecarga Ventricular Esquerda. **Arq Bras Cardiol**, 78(1): 59-71, 2002.
68. CASALE, P. N. et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prognostic validation of improved criteria. Cornell Criteriy. **J Am Coll Cardiol**, 6: 572-580, 1985.
69. GUIMARÃES, G. V.; BELLOTTI, G.; BACAL, F. Pode o Teste Ergoespirométrico de caminhada de seis minutos ser representativo das atividades habituais de pacientes com insuficiência cardíaca? **Arq Bras Cardiol**, 78(6): 553-556, 2002.
70. MARKUS, M. R. P. et al. Massa Ventricular Esquerda em Portadores de Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, 83(3): 227-231, 2004.

71. GIMENEZ, V. M. L. Otimização do uso do ecodopplercardiografia no diagnóstico e no acompanhamento do paciente com insuficiência cardíaca congestiva. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 1:76-81, 2004.
72. RABELO, E. R. et al. Educação para o auto-cuidado de pacientes com insuficiência cardíaca: das evidências da literatura às intervenções de enfermagem na prática. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul**, ANOXIV(2): 13-17, 2005.
73. WHELLAN, D.J. Heart Failure Disease Management Implementation and Outcomes. **Cardiology in Review**, 13(5): 231-239, 2005.
74. OLIVEIRA JR, M. T. Insuficiência Cardíaca: Tratamento Medicamentoso. In: XIII Curso Nacional de Reciclagem em Cardiologia - Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, Módulo II, p.19, 2004.
75. DIRETRIZES. I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco. **Arq Bras Cardiol**, 73(Supl V): 12-20, 1999.
76. ZORNOFF, L. A. M.; AZEVEDO, O. S.; MINICUCCI, M. F. Abordagem Clínica do Paciente com Insuficiência Cardíaca Aguda após Infarto do Miocárdio. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, 1: 19-26, 2004.
77. SOLOMON, S.D. et al. Sudden death in Patients with Myocardial Infarction and left Ventricular Dysfunction, Heart failure or Both. **N Eng J Med**, 352(25): 2581-2588, 2005.
78. MCALISTER, F. A. et al. Renal Insuficiency and Heart Failure. **Circulation**, 109:1004-1009, 2004.
79. LEVY, W. C. et al. The Seattle Heart Failure Model Prediction of Survival in Heart Failure. **Circulation**, 113: 1424-1433, 2006.
80. COOPER, W. A. et al. impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: Results from The Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. **Circulation**, 113(8): 1063-1070, 2006.
81. SZCZECH, L. A. et al. Outcomes of Patients with Chronic Renal Insufficiency in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. **Circulation**, 105: 2253-2258, 2003.
82. REDDAN, D. N. et al. Chronic Kidney Disease, Mortality, and Treatment Strategies among Patients with Clinically Significant Coronary Artery Disease. **J Am Soc Nephrol**, 14: 2373-2380, 2003.
83. BLACKMAN, D. J. et al. Impact of renal insufficiency on outcome after contemporary percutaneous coronary intervention. **Am Heart J**, 151: 146-152, 2006.
84. TEUTEBERG JJ, LEWIS EF, NOHRIA A et al. Characteristics of patients who die with heart failure and a low ejection fraction in the new millennium. **J Card Fail**, 12(1):47-53, 2006.
85. WEINER DE; TIGHIOUART H; AMIN MG; et al. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-cause Mortality: a Pooled Analysis of Community-Based Studies. **J Am Soc Nephrol** 2004; 15:1307-1315).
86. MOHGA, E. A.; GIACHELLI, C. M. Arteriosclerosis, calcium phosphate deposition and cardiovascular disease in uremia: current concepts at the bench. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 14: 550-557, 2005.
87. SHIK, J.; PARFRUY, P. S. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 14: 550-557, 2005.

88. AFIUNE NETO, A. et al. Monocitose é um marcador de risco independente para doença arterial coronariana. **Arq Bras Cardiol**, 86(3): 240-244, 2006.
89. ZATZ, R. Insuficiência Renal Crônica. In: Miguel Carlos Riella. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidreletrolíticos. Quarta Edição. São Paulo. Editora Guanabara-Koogan; 36: 661-690, 2003.
90. DIRETRIZES. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol**, 3(Supl 1): 1-49, 2004.
91. ISBEL, N. et al. Increase targeting of cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease does not improve atheroma burden or cardiovascular function. **Am Heart J**, 151: 745-53, 2006.
92. KEITH, D. S. et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population with Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. **Arch Intern Med**, 164: 659-663, 2004.
93. GRASSMANN, A. et al. ESRD patients in 2004: global overview of patients numbers, treatment modalities and associated trends. **Nephrol Dial Transplant**, 20: 2587-2593, 2005.
94. BATISTA, K. C. L. et al. Manuseio da Doença Renal Crônica em Pacientes com Hipertensão e Diabetes. **J Bras Nefrol**, XXVII(1): 8-14, 2005.
95. PINTO, O. S. et al. Inadequabilidade da Creatinina Sérica na Identificação Precoce da Disfunção Renal. **J Bras Nefrol**, XXVI(4): 196-201, 2004.
96. BASTOS, R. M. R.; BASTOS, M. G. Tabela para o Cálculo Imediato da Filtração Glomerular. **J Bras Nefrol**, XXVII(1): 40-43, 2005.
97. JONG, P.E.; GANSEVOORT, R. T. Screening techniques for detecting chronic kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 1: 567-571, 2005.
98. BASTOS, M. G. Método Prático para Avaliação da Filtração Glomerular. **J Bras Nefrol**, Aceito para publicação, 2006.
99. ASTOR, B.C. et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Am Heart J**, 151: 492-500, 2006.
100. DAS, M. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease, Silent Myocardial Ischemia, Complex Ventricular Arrhythmias, Atrial Fibrillation, Left Ventricular Hypertrophy, Mitral Annular Calcium, and Aortic Valve Calcium in Patients with Chronic Renal Insufficiency. **Cardiology in Review**, 14(1): 14-17, 2006.
101. RAHMAN, M. et al. Cardiovascular Outcomes in High-risk Hypertensive Patients Stratified by Baseline Glomerular Filtration Rate. **Ann Intern Med**, 144: 172-180, 2006.
102. SILVERBERG, D. S, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 13(2): 163-170, 2004.
103. WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of Chronic Disease. **N Eng J Med**, 352: 1011-1023, 2005.
104. Anônimo. Eritrócitos, Anemia e Policitemia. In: GUYTON AC, HALL JE. Tratado de Fisiologia Médica. Décima Edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara-Koogan, 32: 360-368, 2002.
105. PAIVA, A. A.; RÓNDIA, P. H. C.; GUERRA-SHINO HARAB, A. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. **Rev Saúde Pública**, 34(4): 421-6, 2000.

106. FLEMING, R.; BRUCE, B. Orchestration of Iron Homeostase. **N Eng J Med**, 252(17): 1741-1744, 2005.
107. GANZ, T. Hcpidina, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. **Blood**, 102(3): 783-789, 2003.
108. HORT, W.H.; ERTL, G. Anaemia and Heart . **Eur J Clin Invest**, 35(Supll 3):20-25, 2005.
109. ROSSI, E. Hcpidin- the Iron Regulatory Hormone. **Clin Biochem Rev**, 26(3):47-49, 2005.
110. BANDEIRA, M. F. S. Conseqüências Hematológicas da Uremia. In: Miguel Carlos Riella. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidreletrolíticos. Quarta Edição . São Paulo. Editora Guanabara-Koogan; 37: 691-704, 2003.
111. TOTO, R. D. Anemia of Chronic Disease: Past, Present and Future. **Kidney Internacional**, 64(Supll 87): S20-S23, 2003.
112. BESARAB, A. et al. The effects of normal as compared with low hematrocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialisys and epoetin. **N Eng J Med**, 339: 584-590, 1998.
113. LEWIS, B. S. et al. Anaemia and heart failure: statement of the problem. **Nephrol Dial Transplant**, 20(Supll7): vii3-vii6, 2005.
114. SOUZA JÚNIOR, J.L.; IANNI, B. M.; MADY, C. Efeitos cardiovasculares da anemia. **Rev Soc Estado São Paulo**, 4: 404-408, 2003.
115. SILVERBERG, D. S. et al. The Interation between Heart Failure, Renal Failure and Anemia- The Cardio- Renal- Anemia Syndrome. **Blood Purif**, 22: 277-284, 2004.
116. COATS, A.J.S. Anaemia and heart failure. **Heart**, 90:977-979, 2004.
117. VOKURKA, M. et al. Hcpidin mRNA levels in mouse liver to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006;capturado em <http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/prepress/841.pdf>
118. SILVERBERG D. S. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. **Nephrol Dial Transplant**, 18(Supll2): ii7-ii12, 2003.
119. SILVERBERG, D. S. et al. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. **Clin Nephrol**, 60(Supll 1): S93-S102, 2003.
120. JURKOVITZ, C.; ABRAMSON, J.; MCCLELLAN, W. M. Anemia and cardiovascular and kidney disease. **Curr Opin Nephrol and Hypertens**, 15: 117-122, 2006.
121. SILVERBERG, D.S.; WEXLER, D.; IANA, A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? **J Nephrol**, 17: 749-761, 2004.
122. SILVERBERG, D. S. et al. Erythropoirtin in Heart Failure. **Semin Nephrol**, 25(6): 397-403, 2005.
123. MOURA, L.Z. Anemia e Insuficiência Cardíaca: Quando investigar e como tratar? In: **IV CONGRESSO BRASILEIRO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**, Gramado RS: 24 a 27 de junho de 2005.
124. SHLIPACK, M. G.; MASSI, B.M. The clinical challenge of Cardiorenal Syndrome. **Circulation**, 11: 1514-1517, 2004.
125. BONGARTZ, L. G. et al. **European Heart J**, 26: 11-17, 2005.

126. GIL, P.; JUSTO, S.; CASTILLIA, M. A. Cardio-Renal Insufficiency: the search for management strategies. **Curr Opin Nephrol and Hypertens**, 14: 442-447, 2005.
127. SILVERBERG, D.S. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. **J Am Coll Cardiol**, 37(7):1775-80, 2001.
128. SILVERBERG, D.S. et al. The importance of anemia and this correction in the management of severe congestive heart failure. **Eur J Heart**, 4(6):681-681, 2002.
129. MANCINI, D.M.; KUNAVARAPU, C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in anemic patients with advanced heart failure. **Kidney International**, 64(Suppl 87): S48-S52, 2003.
130. WEXLER, D. et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. **Int J Cardiol**, 96(1):79-87, 2004
131. SILVERBERG, D.S. et al. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. **Kidney Blood Press Res**, 28(1):41-7, 2005.
132. TANG, Y.D.; KATZ, S.D. Anemia in Chronic Heart Failure prevalence, Etiology, Clinical Correlates , and Treatment Options. **Circulation**, 113:2454-2461, 2006
133. GO, A. S. et al. Hemoglobin level, Chronic Kidney Disease, and the risk of death and Hospitalization in Adults With Chronic Heart Failure. The Anemia in Chronic Heart failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. **Circulation**, 113:2713-2723, 2006.
134. WHO. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. 2001

8. JUSTIFICATIVA

A justificativa dos resultados quanto aos objetivos primário, secundários I, II e III, serão apresentados em forma de artigo, intitulado “ANEMIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ESTÁGIOS B E C ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO”, enviado para submissão da revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia (item 8.1)

A justificativa dos resultados referentes aos objetivos IV e V, serão apresentados em forma de artigo, intitulado “DOENÇA RENAL CRÔNICA AUMENTA DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ASSINTOMÁTICOS”, enviado para submissão da Revista da Associação Médica Brasileira (8.2).

Ítem 8. 1

Anemia e Doença Renal Crônica na Insuficiência Cardíaca Estágios B e C Acompanhados em Ambulatório

Anemia and Chronic Kidney Disease in Outpatients With Heart Failure B and C

Título resumido: DRC e anemia na IC ambulatorial

Autores:

Arise Garcia de Siqueira Galil*; Hélydy Sanders Pinheiro**; Alfredo Chaoubah[&];
Darcília Maria Nagen da Costa[£]; Marcus Gomes Bastos^º

*Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da UFJF; **Professora Associada de Semiologia e Nefrologia da UFJF; [&]Professor Associado e Coordenador do Curso de Estatística da UFJF; [£]Professora Associada da Faculdade de Enfermagem da UFJF; ^ºProfessor Associado de Nefrologia, Coordenador do Programa de Pós-graduação em Saúde da UFJF e Pesquisador da Fundação IMEPEN.

Instituição

Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade – SUS Juiz de Fora; NIEPEN – Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisa e Extensão em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora e Fundação IMEPEN.

Endereço para contato:

Arise Galil

Av. Rio Branco 2.001/603, Centro, Juiz de Fora- MG, Brasil.

Tel (fax):32-3218-9417/ E-mail: jgalil@terra.com.br

Contagem eletrônica total de palavras:

Resumo:

Introdução: O prognóstico da insuficiência cardíaca (IC) envolve seus fatores causais até a refratariedade ao tratamento. A anemia e a doença renal crônica (DRC) são fatores de pior prognóstico na IC, especialmente hospitalar. Há poucos estudos avaliando estes parâmetros na IC ambulatorial. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de anemia e DRC na IC sistólica ambulatorial, estágios B e C da IC. **Método:** Coorte prospectivo, adultos >18 anos, fração de ejeção (FE) $\leq 45\%$, selecionados do SUS, Juiz de Fora. Considerou-se anemia, hemoglobina <12g/dl para mulheres e <13g/dl para homens. Nível normal da reserva de ferro, como índice de saturação da transferrina >20% e ou ferritina >100ng/dl. A filtração glomerular (FG), estimada pela fórmula do estudo MDRD e a DRC, classificada pela definição da National Kidney Foundation. **Resultados:** 83 pacientes, idade de $62,7 \pm 12$ anos, sendo 56,6%, mulheres. A FE foi de $37,8 \pm 7,9\%$, e 60,2% encontravam-se no estágio C da IC. A prevalência de anemia foi de 24,09%; 30,30% no estágio B e 20% no C ($p=0,57$). A DRC foi diagnosticada em 49,4%, 42,4% no estágio B e 54% no C ($p<0,05$). Os anêmicos apresentaram reserva de ferro normal, e 65% deles, DRC associada. A anemia não se associou com desfechos cardiovasculares (CV). Após ajustes para outros fatores, a anemia se associou ao sexo masculino, menor frequência de obesidade, menor FG e à menor FE. **Conclusão:** A ocorrência de anemia foi similar à observada em outros estudos e não se associou à desfechos CV. A DRC foi prevalente e se associou aos pacientes de maior gravidade.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, anemia, doença renal crônica.

ABSTRACT

Introduction: The prognostic of heart failure (HF) are consequent to etiologic factors and no response to treatment. Anemia and chronic kidney disease (CKD) have been associated to worse outcome in patients with severe hospitalized HF. So far, there are few studies that assessed the prevalence and the consequences of anemia and CKD in outpatients with HF. **Aim:** To study the prevalence and CKD in patients with systolic HF followed in an outpatient clinic. **Methods:** The prospective cohort study, dealing with patients > 18 years of age and diagnosis of systolic HF and ejection fraction (EF) $\leq 45\%$, who were selected from the SUS of Juiz de Fora. Anemia was defined as hemoglobin $< 12,0\text{g/dL}$ in women and $< 13\text{g/dL}$ in men. Normal iron store was defined when transferrin saturation index was $> 20\%$ and/or ferritin $> 100\text{ng/dL}$. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the MDRD study formula, and CKD was defined by the K/DOQI of National Kidney Foundation. **Results:** Eight three patients were studied, the age was 62.7 ± 12 years, and 56.6% were female. The EF was $37,8 \pm 7,9\%$, and 60,2% had stage C HF. The prevalence of anemia was 24,09%; 30,30% in the stage B and 20% in the C ($p=0,44$). CKD was diagnosed in 49.4% of the patients, 42,4% of the stage B and 54% in the C ($p < 0,05$). All patients with anemia had normal iron storage, and 65% had concomitant CKD. The occurrence of was not associated with cardiovascular (CV) endpoints. After adjustments for all other factors, it was observed that HF patients with anemia were more likely to be male, and present lower obesity, lower GFR and lower EF. **Conclusion:** In this cohort, the occurrence of anemia was similar to previous studies, and was not associated with CV endpoints. On the other hand, CKD was prevalent, mainly in symptomatic patients.

key words: heart failure, anemia, chronic kidney disease

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada um problema de saúde pública, tendo em vista os elevados custos e o crescente número de admissões hospitalares.¹ É essencial o reconhecimento da etiologia multifatorial da IC, via final comum das cardiopatias e que atua desfavoravelmente na qualidade de vida de seus portadores.^{1,2}

A IC sistólica representa 60% a 70% das IC diagnosticadas, sendo responsável por pior prognóstico que a maioria dos tipos de câncer.³

A anemia é patologia freqüente na prática clínica, tem etiologia multifatorial em portadores de IC, como a DRC, a deficiência de ferro, perdas do trato gastrointestinal, aumento da atividade de citocinas inflamatórias, uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), hemodiluição, entre outras.⁴ A severidade da anemia aumenta com a maior gravidade da IC, gerando piora da função cardíaca e incremento da morbi-mortalidade.⁴ Para decréscimos de 1g/dL na hemoglobina sérica, há o aumento da mortalidade em 16%.⁵ Vale ressaltar que a anemia é um fator de risco modificável, cuja correção pode melhorar a função ventricular e reduzir agravos secundários à descompensação da IC.⁶

A IC é causa comum de dano renal, e sua descompensação, importante causa de progressão de DRC.⁷ À medida que há redução da filtração glomerular (FG), há um aumento linear da prevalência de IC.^{7,8,9} Em adultos portadores de DRC, há o aumento do risco de se desenvolver IC de três a quatro vezes maior do que em indivíduos com função renal normal.¹⁰ É importante o diagnóstico precoce da DRC em suas fases iniciais, para intervir de forma a retardar a sua evolução e suas desastrosas complicações clínicas.¹¹

Observamos diversos estudos que norteiam a importância prognóstica da anemia e da DRC em portadores de IC hospitalizados.^{6,7,9,10} O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de anemia e DRC em portadores de IC, em seus estágios discriminados B e C, acompanhados em ambulatório.

MÉTODOS

Foram selecionados 83 pacientes atendidos no Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade – SCHDO, na cidade de Juiz de Fora - MG, acompanhados no período de janeiro a dezembro de 2006. O SCHDO é um serviço de atenção secundária do Sistema Único de Saúde, responsável, no

município de Juiz de Fora, pelo tratamento de hipertensos estágio 3 grupo C, e diabéticos, portadores de complicações.

Trata-se de um estudo prospectivo, com estratégia mista: observacional, de coorte transversal, cujos dados foram colhidos no início do estudo, para determinar prevalência de anemia e DRC; e longitudinal, para avaliar os desfechos cardiovasculares, ocorridos durante o seguimento de 12 meses. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFJF (222/2005).

Os pacientes selecionados, encontravam-se em uso de medicações otimizadas para o tratamento da IC, incluindo o uso IECA e BRA, beta-bloqueadores (carvedilol); furosemida, digital, quando indicados. Foi incluído os maiores de 18 anos, aderentes às consultas nos últimos seis meses e com fração de ejeção ao ecocardiograma bidimensional com doppler (FE) menor ou igual a 45%.¹² Foram excluídos pacientes com doenças infecto-contagiosas, neoplasia e presença de IC sistólica passível de reversão, como, por exemplo, lesões valvares ou coronarianas com indicação de correção cirúrgica ou percutânea.

Os pacientes foram classificados segundo o estadiamento cronológico da IC, onde o estágio B representa a presença de lesão estrutural miocárdica, sem a ocorrência de sintomas cardiovasculares; e o estágio C, a presença de lesão estrutural miocárdica, acompanhada da ocorrência de sintomas cardiovasculares.^{3,12}

Foram avaliados dados demográficos, como a idade e o sexo, assim como fatores de risco cardiovasculares. Para obesidade, considerou-se o índice de massa corporal (IMC) maior que 30kg/m²; sedentarismo, a ausência de atividade física regular, ou seja, menor que 30 minutos por dia, em menos de três vezes por semana; hipertensão arterial sistêmica, níveis pressóricos acima de 140x90mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva; diabetes mellitus, níveis glicêmicos de jejum acima de 110mg/dL ou uso de hipoglicemiante oral ou insulina.^{13,14,15,16} A cardiopatia isquêmica (ICO) foi diagnosticada pelo relato de história prévia e documentada de hospitalização por angina, infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica, angioplastia transcoronária percutânea; ou cineangiocoronariografia, com lesões compatíveis com doença arterial coronariana.¹⁷ Para a pressão de pulso (PP), diferença entre a pressão arterial sistólica da pressão arterial diastólica, foi considerado anormal, valores

de PP>53mmHg.¹⁸ Para anemia, níveis de hemoglobina sérica <12g/% para mulheres e <13g/% para homens.^{19,20} A reserva de ferro foi considerada adequada quando o índice de saturação da transferrina encontrava-se $\geq 20\%$ e a ferritina $\geq 100\text{ng/dl}$.^{20,21} A FG foi estimada a partir da dosagem de creatinina sérica, utilizando a equação do estudo Modification Renal of Diet in Renal Disease – MDRD.²¹ Como DRC, considerou-se a FG < 60mL/min/1,72, segundo critérios do National Kidney Foundation.²² Pelo mesmo critério, os pacientes foram estratificados nos estágios de DRC.²² Como desfechos cardiovasculares, foi considerado a ocorrência de óbitos ou internações secundárias às descompensação por IC.

Os dados foram expressos em médias e desvios-padrões e porcentagens. A população foi dividida em estágios B e C da IC. Para comparar as variáveis qualitativas entre os dois grupos, utilizamos o teste qui-quadrado ou o teste de Fischer e, para as variáveis numéricas, o teste t de Student ou Mann-Whitney.

A análise univariada foi utilizada tanto para avaliar a associação entre os estágios B e C da IC, quanto a relação entre anêmicos e não anêmicos; já a multivariada foi aplicada através do método de regressão logística para analisar as variáveis que apresentaram correlações com tendência ou significantes na análise univariada. No primeiro estágio da regressão, foram utilizadas variáveis em que o valor de p na análise univariada foi menor ou igual a 0,1. O nível de significância considerado foi de 5%. As análises foram realizadas utilizando o programa SPSS for Windows 11,0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS:

Dos 87 prontuários avaliados, 83 preencheram os critérios de inclusão estabelecidos. Foi observado que 33 (39,75%) dos pacientes encontravam-se no estágio B da IC e 50 (60,24%), no estágio C da IC.

A população teve idade de $62,66 \pm 12,11$ anos, sendo 56,6% do sexo feminino. A hipertensão arterial foi diagnosticada em 95,2% dos pacientes e o diabetes tipo 2 em 49,4%. A tabela 1 apresenta os fatores de risco e patologias cardiovasculares associadas, os quais não apresentaram diferenças estatísticas entre os estágios B e C, exceto o sedentarismo ($p = 0,02$).

O IMC foi de $30,3 \pm 7,8\text{kg/m}^2$, caracterizando a presença de obesidade na população estudada. Além disso, as anormalidades de volume (presença de edema, ganho de peso recente ou turgência jugular patológica) foram

significativas no estágio C da IC (27% vs 0%, $p=0,0001$), assim como o aumento da frequência cardíaca ($80,3\pm 11,1$ vs $74,6\pm 5,7$, $p= 0,003$). Ficou evidente uma tendência para o aumento da PAS (54% vs 33,3%, $p= 0,05$) e da PP (50% vs 33,3%, $p= 0,06$) no estágio C da IC. Tabela 2.

A anemia esteve presente em 20 (24,09%) pacientes, 10 (30,30%) no estágio B e 10 (20%) no estágio C da IC ($p = 0,57$). Foi observado que 65% dos anêmicos eram portadores de DRC. Os portadores de IC anêmicos apresentaram uma chance de 2,32 vezes maior de desenvolver DRC do que os não anêmicos. As médias do ferro sérico, índice de saturação da transferrina e ferritina sérica foram de $71,5\pm 41,2\text{ng/dl}$, $29,4\pm 14,5\%$ e $110,3\pm 78,7\text{ng/ml}$, respectivamente, denotando reserva de ferro normal nos anêmicos, e sem diferenças estatísticas entre os estágios B e C da IC.

Comparando todos os pacientes com os portadores de IC estágio B e C, não se observou diferença estatística nos valores da creatinina sérica ($1,3\pm 0,8\text{mg/dl}$ vs. $1,42\pm 1,10\text{mg/dl}$ vs. $1,25\pm 0,56\text{mg/dl}$, $p= 0,35$), FG ($61,7\pm 22,9\text{ml/min/1,73m}^2$ vs. $61,42\pm 21,47\text{ml/min/1,73m}^2$ vs. $61,92\pm 24,11\text{ml/min/1,73m}^2$, $p= 0,92$) e porcentagem de portadores de DRC (49,4% vs. 42,4% vs. 54%, $p= 0,05$). Como pode ser visto na figura 1, ocorreu uma tendência para a associação entre menores concentrações de hemoglobina com menores níveis de FG ($p= 0,05$).

Ao se estratificar os pacientes em grupos de anêmicos e não anêmicos foi detectado que os anêmicos eram, na maioria, do sexo masculino ($p=0,01$), com menor frequência de obesidade ($p=0,02$) e de sinais de hipervolemia ($p=0,001$), com menor FG ($p= 0,03$) e tendência de menor FE ($p=0,08$). Não se observou correlação entre a ocorrência de anemia e desfechos cardiovasculares (20% vs 28%, $p=0,44$).

Na análise de regressão multivariada de Cox para as variáveis com impacto clínico nos níveis de hemoglobina, evidenciou que o sexo masculino aumentou em 6,87 vezes a ocorrência de anemia (IC 95% 1,577-29,953, $p=0,01$), enquanto menor nível de volemia (R0,099, IC95%0,016-0,620, $p=0,014$), níveis mais elevados da FG (R 0,971, IC 95% 0,943-0,999, $p=0,045$) e da FE (R 0,916, IC 95% 0,847-0,991, $p= 0,029$) se associaram com níveis normais de hemoglobina.

DISCUSSÃO

Na coorte de pacientes com IC estágios B e C estudada, cerca de 25% dos pacientes apresentaram anemia e quase metade cursaram com DRC. Estes achados servem como alerta para a necessidade de rastrear a anemia e a DRC precocemente no curso IC e, assim, possibilitar a implementação de intervenções precoces que diminuam o impacto desfavorável destas comorbidades na evolução da doença.

A doença cardiovascular representa o maior problema de saúde pública da atualidade, condição esta que aumenta linearmente com o avançar da idade.^{1,3} Aproximadamente 15% de nossa população é idosa, faixa etária esta responsável pela maior frequência de internações e mortalidade por IC.^{5,7,12} Nossa amostra aponta faixa etária mais idosa, especialmente os pacientes do estágio C da IC, embora não tenha ocorrido significância estatística entre os estágios da IC.

Entre os fatores de risco para IC, a HAS é um dos principais representantes, e a doença coronariana, principal causa de IC no mundo.^{9,23} Estudos epidemiológicos prévios comprovam que, quanto mais elevada a pressão arterial, maior a progressão de lesões em órgãos-alvo e maior o risco de mortalidade cardiovascular.^{15,23} Soma-se a isso o fato de que a presença do DM2 agrava o prognóstico de seus portadores, conferindo-lhes alto risco cardiovascular.^{15,16} Nosso estudo foi realizado num serviço de atenção secundária para hipertensos e diabéticos, com alta prevalência destas comorbidades.

Uma das primeiras e maiores manifestações da IC é a redução da capacidade física, que independente da etiologia da IC, aumenta linearmente com a progressão dos estágios da doença.²⁴ O treinamento físico é considerado hoje um importante adjuvante no manuseio da IC.^{12,24} Houve significância estatística (0,02) entre a observação da presença do fator sedentarismo entre os estágios da IC, confirmando dados da literatura.

A obesidade é um importante fator de risco modificável para doença cardiovascular. Obesos têm freqüentemente, sintomas de dispnéia ou equivalentes e apresentam reduzida capacidade cardiorrespiratória, de forma similar a pacientes portadores de IC com importante disfunção sistólica.²⁵ Para

Chaudhry et al (2007), o aumento do peso corporal está associado à hospitalização por IC, iniciando com ganhos próximos à admissão por descompensação da doença.²⁶ No presente estudo, temos uma população com características de obesidade, cujas variáveis se elevaram do estágio B para o estágio C, mas sem significância estatística.

A mudança do estilo de vida é recomendação tanto de diretrizes para tratamento da IC, quanto naquelas que orientam o manuseio de seus maiores fatores de risco.^{3,12,13,23,24} Assim, ao reduzirmos os níveis pressóricos de pacientes sem lesão estrutural miocárdica ou de órgãos-alvo, estaremos prevenindo novos casos de IC.^{23,24} Tal ação poderá intervir beneficentemente sobre as patologias cardiovasculares associadas que aumentam a mortalidade de seus portadores.^{3,12}

Outro dado sinalizador entre os estágios B e C da IC deu-se através da elevação da PP, importante preditor de morbimortalidade cardiovascular.²⁷ Nossa amostra demonstrou a presença de níveis pressóricos elevados como determinante de agravamento da IC, assim como a tendência de elevação da PP.

A prevalência de anemia em portadores de IC com função ventricular reduzida varia de 4% a 61%, com média próxima a 18%.²⁸ Na análise realizada por Horl e Ertl (2005), encontraram uma prevalência de anemia em portadores de IC hospitalizados e com faixa etária acima de 65 anos em torno de 24% a 40%.²⁹ Em pacientes com IC em acompanhamento ambulatorial, estimativas apontam uma prevalência entre 4 a 23%.³⁰ Nosso estudo detectou a frequência de 24,09% de anêmicos entre os portadores de IC.

A anemia é fator independente tanto para mortalidade em pacientes com disfunção ventricular e hipertrofia ventricular esquerda, quanto para desfechos, sendo importante marcador de mortalidade intra-hospitalar.^{5,7,8,29} A anemia é também conhecida complicação em renais crônicos, está linearmente relacionada com a gravidade da doença, e é frequentemente observada a partir do estágio 3 da DRC.³¹

Em nossa amostra, a frequência de DRC entre os anêmicos foi elevada (65%), mas sem significância estatística, comparada com pacientes sem critérios para anemia (44,4%). Tal evidência assinala a multiplicidade etiológica da anemia

na IC, além da DRC.^{4,31,32} Nossa população teve medicação otimizada para o tratamento medicamentoso da IC, incluindo os IECA e os BRA, não dosamos marcadores inflamatórios ou pesquisamos possíveis perdas sanguíneas no trato gastrointestinal, por exemplo, como possíveis causas de anemia. Outro ponto que se deve enfatizar é quanto à reserva de ferro entre os anêmicos, com médias dentro da normalidade e sem diferenças significativas entre os estágios da IC. A anemia ferropriva se associa comumente, aos portadores de DRC, especialmente em seus estágios mais avançados. Tal fato nos direciona a questionar outros fatores etiológicos que não a associação com DRC, para portadores de IC anêmicos, acompanhados em ambulatório.^{31,32} Também em nosso estudo, da mesma forma que o de Formiga et al (2006), a anemia não se mostrou relacionada ao aumento de desfechos cardiovasculares.³¹

Ao se analisar possíveis características clínicas de anêmicos portadores de IC, Lewis et al (2005) apontou que, em pacientes com hemoglobina sérica menor que 12g/dl, houve uma maior prevalência de homens, hipertensos e com disfunção sistólica severa associada, aliado creatinina sérica maior que 1,6 mg/dl.³³ Nossos pacientes eram portadores de IC sistólica, com etiologia predominantemente, secundária à HAS. Aliado, uma parcela considerável apresentou diagnóstico de DRC associada. Nossos dados coincidem com os estudos de Lewis, de forma mais evidente na análise multivariada, onde foi verificado que o sexo masculino foi prevalente e que ainda aumentou a chance de ser anêmico em 6,87 vezes. Aliado, a maior FG, a menor alteração de volume e a maior FE conferiram efeito protetor para a chance de ter anemia associada à IC.

A presença da DRC aumenta o risco cardiovascular, de mortalidade e de recorrência de eventos cardiovasculares, é fator independente para desfechos cardiovasculares em portadores de IC, principalmente os de função ventricular reduzida.^{6,7,8,9,17} Segundo Kottgen et al, para pacientes com moderada a severa redução da função renal, há um aumento do risco de desenvolver IC de três a quatro vezes maior do que pacientes sem DRC.¹⁰ Nossa população apresentou alta prevalência de DRC, que aumentou a sua freqüência, de forma linear à progressão cronológica da IC, confirmando a relação desta com maior a gravidade da doença.

Nos estudos de Rassi et al (2005), como os de Aversa et al (2007), a presença de DRC foi descrita como fator prognóstico em pacientes com IC.^{34,35} Da mesma forma, duas diretrizes seqüenciadas descreveram a presença de DRC como preditora de mau prognóstico em IC.^{3,12}

Sabe-se que a lesão renal, mesmo assintomática, é freqüentemente subdiagnosticada, imprimindo risco cardiovascular elevado e devendo ser acessada na presença de patologias responsáveis por sua progressão.¹¹ Aliado a estas características, a DRC tem seu valor prognóstico subestimado habitualmente, por ser contra-indicação relativa em inúmeros ensaios científicos.³⁶ Apesar destas constatações, o impacto desfavorável da DRC é de significativa relevância, principalmente em portadores de insuficiência coronariana e disfunção sistólica, em que a presença é vista de forma precoce e prevalente.^{1,37,38} Nossa amostra apontou uma alta freqüência de DRC, mesmo no estágio B, que se elevou significativamente com a progressão cronológica da IC, estágio C ($p < 0,05$).

O diagnóstico da DRC, com base nas orientações do National Kidney Foundation, deve ser utilizado em pacientes de alto risco cardiovascular.³⁹ A alta prevalência de DRC na população estudada, nos estágios B e C da IC, revela a importância do seu diagnóstico e de intervenções necessárias à redução de sua progressão ou de sua prevenção.¹¹ Segundo Glynn et al (2007), a DRC surge como um forte e significativo fator de risco em portadores de doença cardiovascular na comunidade, devendo ser incluída entre os fatores de risco cardiovasculares tradicionais.⁴⁰

A valorização do diagnóstico da anemia e da DRC em estágios precoces da IC, deve ser considerada entre os profissionais de saúde que assistem população de risco para IC. Tal ferramenta pode auxiliar na redução das complicações decorrentes da IC, esta co-morbidade de tamanha gravidade e passível de prevenção.

CONCLUSÃO

Na coorte de pacientes estudada, de pacientes com IC estágios B e C, a ocorrência de anemia foi similar à observada em outros estudos, não havendo associação com desfechos cardiovasculares. A DRC teve alta prevalência, com aumento linear e significativo entre os estágios B e C da IC.

Potencial Conflito de Interesses

Nenhuma declaração.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de mestrado da pós-graduanda Arise Garcia de Siqueira Galil, aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JESSUP M; BROZENA S. Heart Failure. **N Eng J Med** 2003; 348(20): 2007-2018
2. OLIVEIRA JR MT; CANESIN MF; MUNHOZ RT; DEL CARLO CH; SCIPIONI I; RAMIRES JAF; et al. Principais Características Clínicas de Pacientes que Sobrevivem 24 Meses ou Mais Após uma Hospitalização Devido a Descompensação Cardíaca. **Arq Bras Cardiol** 2005; 84(2):161-167.
3. HUNT A; SHARON A. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult by the American College of Cardiology and the American Heart Association, Inc, 2001
4. MANCINI DM; KUNAVARAPU C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in anemic patients with advanced heart failure. **Kidney International** 2003; 64(Suppl 87): S48-S52.
5. ANANDI; MCMURRAY JJ; WHITMORE J; WARREN M; PHAM A; MCCAMISH; et al. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. **Circulation** 2004; 110(2): 149-154.
6. GO AS; CHERTOW GM; FAN D; MCCULLOCK E; HSU C. Chronic Kidney Disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. **N Engl J Med** 2004; 351(13):1296-1305.
7. SILVERBERG DS; WEXLER D; BLUM M; WOLLMAN Y; SCHANTZ D; SHEPS D; et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia – the cardio-renal anemia syndrome. **Blood Purif** 2004; 22(3):277-84.
8. SILVERBERG DS; WEXLER D; BLUM M; SCHWARTZ D; IAINA A; et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens** 2004; 13(2):163-170.
9. HILLEGE HL; GERBES AR; DE KAM RJ; BOOMSMA F; DE ZEEUW D; CHARLESWORTH A, et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. **Circ** 2000; 102: 203-210.
10. KOTTGEN A; RUSSELL SD; LOHR LR; CRAINICEANU CM; ROSAMOND WD; CHANG PP; et al. Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incidence Heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **J Am Soc Nephrol** 2007; 18:1021-1022.
11. BASTOS MG; CARMO WB; ABRITA RR; ALMEIDA EC; MAFRA D; COSTA DMN; et al. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. **J Bras Nefrol** 2004; XXVI(4):2002-215.
12. DIRETRIZES. I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. **Arq Bras Cardiol** 2005; 85(Supl I).
13. GRUNDY SM; CLEEMAN JI; DANIELS SR; DONATO KA; ECKEL RH; FRANKLIN BA; et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Curr Opin Cardiol** 2006; 21:1-6.
14. PATE RR; PRATT M; BLAIR SN; HASKELL WL; MACERA CA; BOUCHARD C; et al. Physical Activity and Public Health: A Recommendation From The Centers for Disease Control and Prevention and The American College of Sports Medicine. **JAMA** 1995; 273(5):402-407.
15. DIRETRIZES. IV Diretrizes Brasileiras sobre Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol** 2004; 82(Supl IV): 7-14
16. DIRETRIZES. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. Sociedade Brasileira de Diabetes 2006; 1-153.
17. FRANCISCO ALM; CRUZ JJ; FIGUERA M; EGOACHEAGE MI; GÓRRIZ JJ; LLISTERRI JJ; et al. Prevalencia de insuficiência renal em centros de atención primaria em España : estudio

EROCAP. *Nefrologia* 2007; 27(3):300-312.

18. DIRETRIZES. IV Diretriz para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. II Diretriz para o uso de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. IV MAPA/ IIMRPA. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85(Supl II).

19. WHO. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. 2001

20. WEISS G; GOODNOUGH LT. Anemia of Chronic Disease. **N Eng J Med** 2005; 352: 1011-1023.

21. LEVEY AS; BOSCH JP; LEWIS JB; GREENE T; ROGERS N; ROTH D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med** 1999; 130:461-70.

22. K/DOQI National Kidney Foundation – Definition and classification of stages of chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis** 2002; Mar(39):S46-S75.

23. MANCIA G; DE BACKER G; DOMINICZAK A; FAGARD R; GERMANO G; GRASSI G; et al. 2007 ESH-ESC Practice guidelines for the management of Arterial Hypertension. **J Hypertens** 2007; 25:1751-1762.

24. KLECHA A; KDERCKA-JASZCZ K; BACIOR B; KUBINYI A; PASOWICZ M; KLIMECZEK P; et al. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling. *Eur J Cardio Prev Rehab* 2007; 14:85-90

25. GALLABHER MJ; FRANKLIN BA; EHRMAN JK; KETEYAN SJ; BRAWNER CA; JONG AT; et al. Comparative Impact of Morbid Obesity VS Heart Failure on Cardiorespiratory Fitness. *CHEST* 2005; 127:2197-2203.

26. CHAUDHRY SI; WANG Y; CONCATO J; GILL TM; KRUMHOLZ HM. Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure. *Circ* 2007; 116:000-000

27. FESLER P; SAFAR ME; CAILAR G; RIBSTEIN J; MIMRAN A. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. **J Hypertension** 2007; 25:1915-20

28. TANG YI-DA; KATZ SD. Anemia and chronic heart failure. Prevalences, Etiology, Clinical Correlates, and treatments options. **Circ** 2006;113:2454-61.

29. HORT WH; ERTL G. Anaemia and Heart . **Eur J Clin Invest** 2005; 35(Suppl 3):20-25.

30. HORWICH TB; FONAROW CG; HAMILTON MA; MACLELLAN WR; BORENSTEIN J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. **J Am Coll Cardiol** 2002; 39:1780-1786

31. FORMIGA F; CHIVITI D; CASTANER O; MANITO N; RAMON JM; PUJOL R. Anemia in on-set congestive heart failure inpatients admitted for acute decompensation. *Eur J Int Medicine* 2006;17:179-184.

32. SOUZA JÚNIOR, J.L.; IANNI, B. M.; MADY, C. Efeitos cardiovasculares da anemia. **Rev Soc Estado São Paulo**, 4: 404-408, 2003.

33. LEWIS BS; KARKABI B; JAFFE R; YUVAL R; FLUGILMAN MY; HALON DA. Anaemia and Heart Failure: Statement of the problem. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20 (suppl7) vii3-vii6.

34. RASSI S; BARRETO ACP; PORTO CC; PEREIRA CR; CALACA BW; RASSI DC. Sobrevida e Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Sistólica com Início Recente dos Sintomas. **Arq Bras Cardiol** 2005; 84(4): 309-313.

35. AEROSA CMN; ALMEIDA DR; CARVALHO ACC; PAOLA AAV. Evaluation of Heart Failure Prognostic Factors in patients Referred for Heart Transplantation. **Arq Bras Cardiol** 2007; 88(6):590-595.

36. WEINER DE; TIGHIOUART H; AMIN MG; STARK PC; MACLEOD B; GRIFFITH JL; et al. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-cause Mortality: a Pooled Analysis of Community-Based Studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1307-1315).

37. ANAVEKAR NS; MCMURRAY JJ; VELASQUEZ EJ; SOLOMON SD; KOBER L; ROULEAU JL; et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes Myocardial Infarction. **N Eng J Med** 2004; 351(13): 1285-1294.

38. HILLEGGE HL; NITSH D; PFEFFER MA; SWEDBERG K; MCMURRAY JJV; YUSUF S; et al. Renal Function as a Predictor of Outcomes in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. **Circ** 2006; 113:671-678

39. BROSIUS FC; HOSTETTER TH; KELEPOURIS E; MITSNEFES MM; MOE SM; MOORE

MA; et al. Detection of Chronic Kidney Disease in Patients with or at Increased Risk of Cardiovascular Disease. *Circ* 2006; 114:1083-1087.

40. GLYNN LG; REDDAN D; NEWELL J; HINDE J; BUCKLEY B; MURPHY AW. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a west of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2586-2594.

Tabelas:

Tabela 1: Dados demográficos e fatores de risco cardiovasculares na insuficiência cardíaca estágios B e C

| Variáveis | Total (n=83) | IC estágio B (n=33) | IC estágio C (n=50) | p valor |
|---------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------|
| Sexo feminino | (47) 56,6% | (17) 55,6% | (30) 63,80% | 0,44 |
| Idade (anos) | 62,7±12,1 | 60,39±11,83 | 64,16±12,17 | 0,16 |
| Hipertensão arterial | (79) 95,2% | (31) 93,93% | (48) 96% | 0,66 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | (41) 49,4% | (18) 54,54% | (23) 46% | 0,44 |
| Sedentarismo | (57) 68,7% | (18) 54,54% | (39) 78% | 0,02 |
| Insuficiência coronariana | (50) 60,2% | (23) 69,69% | (27) 54% | 0,15 |
| Obesidade | 33 (39,8%) | 10 (30,3%) | 23 (46%) | 0,15 |

Dados expressos médias± desvio padrão e em porcentagens.

Tabela 2: Características clínicas na insuficiência cardíaca estágios B e C

| Variáveis | Total | IC estágio B | IC estágio C | p valor |
|--------------------------|------------|--------------|--------------|---------|
| IMC (kg/m ²) | 30,3±7,8 | 28,73±6,19 | 31,27±8,61 | 0,12 |
| FC (bpm) | 78±9,7 | 74,6±5,7 | 80,3±11,2 | 0,003 |
| PAS anormal (mmHg) | 38 (45,7%) | 11 (33,33%) | 27 (54%) | 0,05 |
| PP anormal (mmHg) | 35 (42,2%) | 10 (30,30%) | 25 (50%) | 0,06 |

Onde: IMC = índice de massa corporal; FC = frequência cardíaca; PAS anormal = pressão arterial sistólica com = valores > 130; PP anormal = pressão de pulso anormal = valores > 53. Dados expressos em médias ± desvio padrão ou porcentagens (%)

Figura 1: Níveis de hemoglobina sérica e filtração glomerular em portadores de insuficiência cardíaca

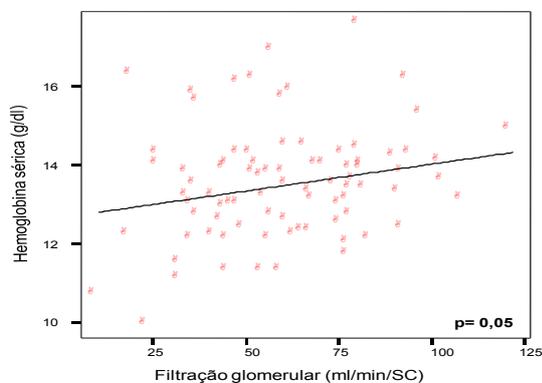


Tabela 3: Determinantes de anemia na insuficiência cardíaca

| Variáveis (n=83) | Análise univariada | | | Análise multivariada | | |
|------------------|--------------------------|--------------------------|-------|----------------------|--------------|-------|
| | Com anemia 20 (24,1%) | Sem anemia 63 (75,9%) | P | OR | IC95% | p |
| Homens (%) | (16) 80% | (31) 49,2% | 0,01 | 6,87 | 1,577-29,953 | 0,01 |
| Obesidade | 5 (25%) | 28 (44,4%) | 0,02 | 0,417 | 0,135-1,287 | 0,30 |
| Hipervolemia | 2 (10%) | 25 (39,7%) | 0,001 | 0,099 | 0,016-0,620 | 0,014 |
| FG (ml/min/SC) | 51,80±20 | 64,7±23 | 0,03 | 0,971 | 0,943-0,999 | 0,045 |
| FE % | 35,2±8,3 | 38,7±7,6 | 0,08 | 0,916 | 0,847-0,991 | 0,029 |

Onde: FG = filtração glomerular; FE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Ítem 8.2:

Doença Renal Crônica Aumenta Desfechos Cardiovasculares em Portadores de Insuficiência Cardíaca Ambulatoriais

Chronic Kidney Disease Increases Cardiovascular Outcomes in

Outpatients With Heart Failure

Autores:

Arise Garcia de Siqueira Galil*; Hélydy Sanders Pinheiro**; Alfredo Chaoubah[&]; Darcília Maria Nagen da Costa[£]; Marcus Gomes Bastos^º

*Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da UFJF; **Professora Associada de Semiologia e Nefrologia da UFJF; [&]Professor Associado e Coordenador do Curso de Estatística da UFJF; [£]Professora Associada da Faculdade de Enfermagem da UFJF; ^ºProfessor Associado de Nefrologia, Coordenador do Programa de Pós-graduação em Saúde da UFJF e Pesquisador da Fundação IMEPEN.

Instituição

NIEPEN – Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisa e Extensão em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora; Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade – SUS Juiz de Fora e Fundação IMEPEN.

Endereço para contato:

Arise Galil

Av. Rio Branco 2.001/603, Centro, Juiz de Fora- MG, Brasil.

Tel (fax): 32-3218-9417

E-mail: jgalil@terra.com.br

Resumo

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) tem alta morbimortalidade. A doença renal crônica (DRC) é fator independente para agravamento e mortalidade cardiovascular. A intervenção precoce sobre a DRC reduz a progressão da IC, internações e mortalidade, mas são escassos os estudos sobre o valor preditivo da DRC sobre a IC em estágios menos avançados. **Objetivos:** Investigar a prevalência da DRC e a sua possível associação com desfechos cardiovasculares, em portadores de IC sistólica, acompanhados em ambulatório. **Métodos:** Coorte prospectivo com enfoque prognóstico para desfechos. Definiu-se DRC, a filtração glomerular $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e desfechos, a ocorrência de óbitos ou internações secundárias à descompensação por IC, num seguimento de 12 meses. Avaliamos 83 pacientes. Idade, $62,7\pm 12$ anos e 56,6%, do sexo feminino. A prevalência de DRC foi elevada, presente em 49,4% da amostra, 33% no estágio B da IC e 67% no estágio C. Houve desfechos em 26,5% da amostra. Na estratificação dos pacientes nos estágios B e C da IC e presença ou não de DRC, evidenciou-se que 100% e 64,7% apresentaram desfechos respectivamente. Na análise multivariada, após ajustes para fatores prognósticos no período basal, o diagnóstico de DRC aumentou em 3,6 vezes a possibilidade de desfechos (IC 95% 1,04-12,67, $p=0,04$), enquanto os níveis mais elevados de sódio sérico (R0,807, IC95% 0,862-0,992, $p=0,03$) e da fração de ejeção (R0,925, IC95% 0,862-0,942, $p=0,03$) se mostraram protetores. **Conclusões:** nesta coorte de portadores de IC, a DRC foi prevalente e independentemente associada ao maior risco de hospitalizações e mortes secundárias à descompensação cardíaca, especialmente nos pacientes assintomáticos.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, doença renal crônica; desfechos cardiovasculares; hospitalização; óbitos.

ABSTRACT

Introduction: Chronic heart failure (CHF) has a high morbidity and mortality. Chronic kidney disease (CKD) has consistently been found to be an independent risk factor for unfavorable cardiovascular (CV) outcomes. Early intervention on CKD may decrease the adverse impact of the disease on CHF outcomes, such as hospitalizations and CV mortality, but, so far, there are very few studies about CKD as a risk factor in outpatients with CHF. **Aim:** To study the prevalence and the prognostic importance of CKD in patients with systolic CHF followed in an outpatient clinic. **Methods:** This is prospective cohort study, dealing with prognostic markers for CV endpoints in patients with systolic CHF (ejection fraction <45%). CKD was defined as estimated glomerular filtration rate <60mL/min/1.73m² and CV endpoints as death or hospitalization due to CHF, in 12 months follow up. Eight three patients were studied, the mean age was 62.7±12 years, and 56.6% were female. CKD was diagnosed in 49.4% of the patients, 33% of patients with CHF stage B and 67% in the stage C. Cardiovascular endpoints were observed in 26.5% of the patients. When the sample was stratified in stages B and C of CHF and presence or absence of CKD, it was found that 100% and 64.7% had CV endpoints, respectively. After adjustments for all other prognostic factors at baseline, it was observed that the diagnosis of CKD increased in 3.6 folds the hazard of CV endpoints (CI 95% 1,04-12,67, p=0,04), whereas higher ejection fraction (R= 0,925, IC 95% 0,862-0,942, p= 0,03) and serum sodium (R=0,807, IC 95% 0,862-0,992, p=0,03) were protectors. **Conclusion:** In this cohort of outpatients with CHF, CKD is prevalent and independently associates with heightened risk for hospitalization and death secondary of cardiovascular causes, mainly in asymptomatic patients.

Key-words: Chronic heart failure; chronic kidney disease; cardiovascular endpoints; hospitalization; death.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada um problema de saúde pública, tendo em vista os seus elevados custos e o crescente número de admissões hospitalares.^{1,2,3,4} No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por mais de 75% das hospitalizações por IC, que geram grande impacto financeiro e social.⁵ Apesar da implementação nos últimos anos de estratégias efetivas para reduzir a letalidade dos pacientes portadores de IC, as taxas de mortalidade decorrentes da doença permanecem elevadas e estão relacionadas diretamente à duração e à frequência de hospitalizações.^{1,2,5,6,7} Assim como a presença de sintomas na IC, a presença de hospitalização secundária à sua descompensação, *per se*, prediz mortalidade cardiovascular.^{7,8,9} Apesar do reconhecimento de ser a IC um problema de saúde pública, não têm sido incentivados protocolos que detectem a doença em seus estágios mais precoces, como ocorre, por exemplo, na investigação do câncer de próstata ou da osteoporose.¹

A doença renal crônica (DRC) está associada a alto risco de eventos cardiovasculares.^{10,11,12} É fator de risco independente para desfechos adversos, para recorrência de internações e, comparativamente à população geral, aumenta em 15 a 30 vezes a mortalidade cardiovascular (CV).^{12,13} De fato, pacientes portadores de DRC morrem mais comumente de doença CV do que pela progressão da DRC.¹⁴

Por outro lado, a prevalência de IC entre portadores de DRC é elevada e igualmente prediz mortalidade.^{13,14,15,16} A IC é causa comum de dano renal, e a sua descompensação uma importante causa de progressão da DRC.¹⁵ À medida que ocorre redução da filtração glomerular (FG), aumenta linearmente a prevalência de IC.^{15,17}

A maioria dos estudos que avaliam os pacientes com IC mais grave, ou seja, em ambiente hospitalar, mostra a relação da DRC e de outros fatores associados no agravamento da IC.^{4,8,14,15,16,18} Recentemente, avaliaram portadores de IC com disfunção sistólica assintomáticos e observaram que a presença de DRC se associava à maior mortalidade.¹⁷

Apesar do incentivo, a classificação prognóstica da IC tem sido pouco aplicada na prática. Talvez esta seja uma das explicações para a escassez de estudos que avaliem os fatores de risco e desfechos adversos em pacientes

com IC acompanhados ambulatorialmente.^{1,2,3} No presente estudo, objetivamos investigar a prevalência da DRC e a sua possível associação com desfechos cardiovasculares, em pacientes com IC sistólica, acompanhados ambulatorialmente (estágios B e C da IC).

MÉTODOS

Foram selecionados 83 pacientes atendidos no Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade – SCHDO, na cidade de Juiz de Fora- MG, acompanhados no período de janeiro a dezembro de 2006.

O SCHDO é um serviço de atenção secundária do Sistema Único de Saúde do município de Juiz de Fora, responsável pelo tratamento de pacientes hipertensos estágio 3 grupo C, diabéticos tipo 2 portadores de complicações, diabéticos tipo 1 de difícil controle clínico, obesos grau 3 com co-morbidades associadas, procedentes das unidades básicas de saúde do município.

Trata-se de um estudo observacional, onde os pacientes foram acompanhados prospectivamente por 12 meses, para a ocorrência de desfechos cardiovasculares. Os dados foram colhidos na entrada do estudo (período basal) e, num segundo tempo, 12 meses após, houve a contabilização dos desfechos. Todos os pacientes ratificaram sua participação no estudo através de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFJF (processo n^o 222/2005).

Os pacientes foram selecionados do Pólo de Insuficiência Cardíaca do SCHDO, onde são acompanhados bimestralmente. Os pacientes encontravam-se em uso de medicações otimizadas para o tratamento medicamentoso da IC, incluindo o uso de inibidores da enzima de conversão ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, beta-bloqueadores (carvedilol); furosemida, digital, quando indicados. Foram incluídos os pacientes maiores de 18 anos, aderentes às consultas nos últimos seis meses, com IC estágios B e C e fração de ejeção ao ecocardiograma bidimensional com Doppler menor ou igual a 45%.² Foram excluídos pacientes com doenças infecto-contagiosas em atividade, neoplasia e IC sistólica passível de reversão, como, por exemplo, lesões valvares ou coronarianas com indicação de correção cirúrgica ou percutânea.

Os pacientes foram classificados segundo o estadiamento cronológico da IC, em estágios B e C. Consideramos como estágio B da IC a presença de lesão

estrutural miocárdica, sem a ocorrência de sintomas cardiovasculares; e estágio C, como a presença de lesão estrutural miocárdica, acompanhada de sintomas cardiovasculares.^{1,3} Foram avaliados dados demográficos, como a idade e o sexo, assim como fatores de risco cardiovasculares. Como obesidade, consideramos o índice de massa corporal (IMC) maior que 30kg/m²; como circunferência abdominal anormal as medidas acima de 88cm para mulheres e acima de 102cm para homens; como sedentarismo, a ausência de atividade física regular, ou seja, menor que 30 minutos por dia, em menos de três vezes por semana; como tabagismo, o uso regular de cigarros de, no mínimo, um cigarro por dia, por um período superior a seis meses; como hipertensão arterial sistêmica, níveis pressóricos acima de 140x90mmHg ou o uso de medicação anti-hipertensiva; como diabetes mellitus, níveis glicêmicos de jejum acima de 100mg/dL ou uso de hipoglicemiante oral ou insulina.¹⁹⁻²²

O diagnóstico de cardiopatia isquêmica (ICO) baseou-se na história prévia e documentada de hospitalização por angina, infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica, angioplastia transcoronária percutânea, ou cineangiocoronariografia com lesões compatíveis com doença arterial coronariana.²³ A pressão de pulso (PP), obtida da diferença entre a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica, foi considerada anormal para valores ≥ 53 mmHg.²⁴ Os parâmetros laboratoriais e respectivos pontos de corte de normalidade (entre parênteses) avaliados foram: hemoglobina sérica (>12g/dL); glicemia de jejum (<100mg/dL); colesterol total (<200mg/dL); LDL-colesterol (<100mg/dL), triglicérides (<150mg/dL), sódio sérico (140 a 148mEq/L).^{20,25}

Os parâmetros ecocardiográficos estudados foram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (incluídos aqueles pacientes com porcentagens $\leq 45\%$), medidas do diâmetro do átrio esquerdo e do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo pela suas importâncias prognósticas na IC.^{1,3}

A filtração glomerular (FG) foi estimada a partir da dosagem de creatinina sérica, utilizando a equação do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).²⁶ O diagnóstico e o estadiamento da DRC seguiram os critérios propostos pela National Kidney Foundation americana.²⁷ Foram considerados portadores de DRC os pacientes com dois resultados de FG estimada <60mL/min/1,73m², num intervalo >3 meses.²⁷ Os desfechos cardiovasculares

avaliados foram óbitos ou internações secundárias à descompensação por IC nos 12 meses de estudo.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliação da presença ou não de distribuição normal das variáveis. Os dados foram expressos em médias e desvios-padrões e porcentagens. A população foi dividida em estágios B e C da IC. Para comparar as variáveis qualitativas entre os dois grupos, utilizamos o teste qui-quadrado ou o teste de Fischer, e, para as variáveis numéricas, teste t de Student ou Mann-Whitney.

A análise univariada foi usada para avaliar a associação entre os estágios da IC e a ocorrência de desfechos. A análise multivariada foi empregada através do método de regressão logística “backward” para avaliar a relação entre os desfechos, estágios da IC e as variáveis que apresentaram correlações com tendência ou significantes na análise univariada. No primeiro estágio da regressão, foram utilizadas variáveis em que o valor de p na análise univariada foi menor ou igual a 0,1. O nível de significância considerado foi de 5%. As análises foram realizadas utilizando o programa SPSS for Windows 11,0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

Havia 87 pacientes elegíveis, dos quais 83 preencheram os critérios de inclusão, 33 (39,8%) no estágio B da IC e 50 (60,2%) no estágio C. A média de idade da população estudada foi de $62,6 \pm 12$ anos, sendo 47 (56,6%) do sexo feminino. O sedentarismo e o tabagismo foram constatados em 57 (68,7%) e 12 (14,5%) pacientes respectivamente. Do total de pacientes, 79 (95,2%) eram hipertensos e 41 (49,4%) eram diabéticos tipo 2. A ICO foi diagnosticada em 50 (60,2%) pacientes, constituindo-se na principal causa de IC. Exceto pelo sedentarismo, mais freqüente nos pacientes no estágio C comparativamente ao estágio B da IC ($p= 0,02$), não se observou significância estatística nos demais parâmetros demográficos (tabela 1).

A média do IMC foi de $30,3 \pm 7,8 \text{kg/m}^2$ e 33 pacientes (39,8%) eram obesos. A circunferência abdominal média foi de $96,7 \pm 14,8 \text{cm}$, com medidas anormais em 61 (73,5%) pacientes. As médias da pressão arterial sistólica foram de $134,5 \pm 20,3 \text{mmHg}$ e da PP foi de $52,2 \pm 16,2 \text{mmHg}$, e, em 35 (42,2%) pacientes, a PP foi anormal. Não se observou diferença entre as variáveis de exame físico após a separação dos pacientes em estágios B e C da IC (tabela 1).

Foram observadas médias da hemoglobina de $13,5\pm 1,4$ g/dL, da glicemia de $128\pm 51,4$ mg/dL, do colesterol total de $198,2\pm 49,3$ mg/dL, do LDL-colesterol de $122,4\pm 38,8$ mg/dL e do triglicérides de $164,5\pm 99,5$ mg/dL, valores que não diferiram após estratificação dos pacientes nos estágios B e C da IC (tabela 1). As medidas do átrio esquerdo, do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção ao ecocardiograma foram de $43,1\pm 7,8$ mm, $63,5\pm 12,6$ mm e $37,8\pm 7,9\%$, respectivamente, e não atingiram diferenças estatísticas após o estagiamento da IC (tabela 1).

A avaliação da função renal pela creatinina, média de $1,3\pm 0,8$ mg/dL e da FG estimada, média de $61,7\pm 22,9$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ não foi diferente estatisticamente após separação por estágios da IC. A DRC (FG < 60 mL/min/ $1,73\text{m}^2$) foi diagnosticada em 41 (49,4%) pacientes, 14 (42,4%) no estágio B da IC e 27 (54%) no estágio C ($p = 0,05$) (tabela 1). A maioria absoluta dos pacientes (85,4%) apresentava FG ≥ 30 -59ml/min/ $1,73\text{m}^2$, ou seja, estágio 3 da DRC.

A estratificação dos pacientes de acordo com a ocorrência ou não de DRC e estágios da IC não evidenciou diferenças nas características demográficas, de exame físico, parâmetros laboratoriais e achados ecocardiográficos basais dos pacientes, exceto a circunferência da cintura abdominal maior nos pacientes do estágio C com DRC ($p = 0,028$) e as creatininas séricas mais elevadas nos portadores de IC e DRC ($p = 0,02$) (tabela 2).

No gráfico 1, é apresentada a ocorrência de desfechos cardiovasculares nos pacientes em diferentes estágios da IC, de acordo com a presença ou não de DRC. O desfecho CV foi observado em 22 (26,5%) pacientes estudados, dos quais 17 (77,2%) apresentavam DRC. A estratificação por estágios da IC evidenciou que a presença de DRC se associou com desfechos CV nos 5 (100%) pacientes no estágio B ($p = 0,005$) e em 8 (64,7%) no estágio C ($p = 0,05$).

A tabela 3 apresenta as análises de regressão de Cox univariada e multivariada dos fatores prognósticos clinicamente determinantes de desfechos CV. A análise univariada evidenciou que o sedentarismo (R3,83 IC 95%1,021-14395, $p = 0,04$), o estágio C da IC (R2,885 IC 95%0,944-8,816, $p = 0,06$), o LDL-colesterol aumentado (R0,354 IC 95%0,120-1,044, $p = 0,06$), o sódio sérico

(R0,825IC95%0,694-0,981, $p=0,02$), a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (R0,910 IC95%0,854-0,970, $p=0,004$) e a DRC (R2,891 IC95%1,052-7,949, $p=0,04$) se associaram significativamente com a ocorrência de desfecho CV.

A análise de regressão multivariada para os fatores prognósticos clinicamente relevantes verificados na análise univariada evidenciou que a presença da DRC, independentemente, aumentou em 3,6 vezes a ocorrência de desfecho CV (IC95%1,04-12,67, $p=0,04$), enquanto os níveis mais elevados de sódio sérico (R0,807IC 95%0,862-0,992, $p=0,03$) e da fração de ejeção (R0,925IC 95%0,862-0,942, $p=0,03$) se mostraram protetores.

DISCUSSÃO

O nosso estudo mostrou que, na coorte de pacientes estudada, a DRC foi altamente prevalente nos estágios B e C da IC e se associou de forma significativa à maior ocorrência de óbito e internação por descompensação cardíaca. O impacto desfavorável da concomitância de ocorrência da DRC e IC foi observado em ambos os estágios da doença cardíaca. Estes achados estendem observações anteriores em pacientes com formas mais graves de IC, de que a DRC é uma complicação freqüente e com impacto desfavorável no curso da doença.^{9,11,15,17,19,23,28}

A proposta da NKF americana de definição e estagiamento da DRC é considerada atualmente o novo padrão para identificação e avaliação de gravidade das doenças renais.^{12,27} A utilidade deste sistema de estagiamento baseado na FG ainda não foi amplamente avaliada em pacientes com formas menos avançadas de IC, o qual pode ser utilizado como fator de risco de previsão de desfecho adverso nestes pacientes.^{16,28} A coorte estudada, após os ajustes para outros fatores de risco importantes para desfechos CV presentes no período basal, evidenciou que a ocorrência de DRC determinou, independentemente, maior ocorrência de mortalidade e hospitalização, associação ainda pouco explorada nos pacientes ambulatoriais com IC.

A maior ocorrência de desfechos CV em pacientes com IC e DRC pode ser explicada pela sobreposição de fatores de risco comuns a ambas as doenças isoladamente.^{30,31,32} Estudos prévios, limitados por se aterem à análise de banco de dados e estratificação dos pacientes em níveis de função renal baseada em divisões dicotômicas ou em tercis, demonstraram a associação

entre mortalidade aumentada e função renal em pacientes com IC.³³ Os nossos achados de DRC como fator de risco independente para desfecho CV estão de acordo com os grandes estudos de coorte baseados em comunidades e outras populações com doenças cardiovasculares.^{6,8,12,13,15,16,18,34,35}

O curso natural da IC em seus estágios iniciais, associada à DRC, ainda é pouco conhecido, pois, até o momento, a maioria dos estudos tem avaliado formas graves da doença, a partir de análises transversais e empregando, inadequadamente, a creatinina sérica como forma de diagnóstico da DRC (ou, muitas vezes, excluindo pacientes portadores com DRC).³⁶

No nosso estudo, foi observado que a DRC (FG estimada $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) presente nos estágios B e C da IC se associou a 100% e 64,7% de desfechos CV respectivamente. Estes resultados provêm informações novas sobre o curso “natural” da IC sistólica ambulatorial, após 12 meses de seguimento e, se confirmados em estudos com maior número de pacientes, poderão definir o estadiamento da função renal como arma potente na identificação dos fatores de risco de desfechos adversos nos portadores de IC menos graves.

O impacto desfavorável da DRC na evolução da IC estágios B e C impõe um melhor entendimento das razões de tal associação adversa. Na IC, o baixo débito cardíaco, a estimulação neuro-humoral, o uso agressivo de diurético, o tratamento com as medicações que bloqueiam o eixo renina-angiotensina-aldosterona, a anemia e comorbidades, tais como hipertensão e diabetes mellitus, podem contribuir para a ocorrência da redução da FG e o déficit funcional observado, refletir meramente a gravidade da IC no período basal.^{34,37-9}

Contudo, é importante ressaltar que, no nosso estudo, foram incluídos apenas pacientes com IC ambulatorial e em tratamento otimizado para a doença. Também não observamos diferenças estatísticas na frequência de diabetes e nos níveis de hemoglobina dos pacientes com IC, com e sem DRC, o que elimina a possibilidade destes parâmetros como determinantes de desfechos adversos. Estes achados reforçam a nossa proposta de que a DRC *per se*, por apresentar fatores de risco próprios (marcadores pró-inflamatórios, rigidez vascular, dislipidemia, hiper-homocisteinemia, proteinúria, hipervolemia e alterações do metabolismo de cálcio e fósforo), é um determinante importante do aumento dos desfechos CV observados.^{37,39}

Numa tentativa para melhor avaliar o impacto desfavorável da DRC na evolução da IC, nós utilizamos a análise multivariada e testamos a hipótese de ser a disfunção renal um determinante independente de mau prognóstico ou simplesmente uma complicação da IC. Ajustamos para co-variáveis outras além da DRC no período basal, tais como estágio C da IC, fração de ejeção, níveis elevados de LDL-colesterol, sedentarismo e sódio e, apesar destes ajustes, o diagnóstico de DRC aumentou em 3,6 vezes a ocorrência de desfechos CV. Este achado reforça a nossa hipótese de que a DRC, independentemente da presença de outros fatores de risco conhecidos, contribui para a maior ocorrência de morte e hospitalização por causas cardíacas nos estágios iniciais da IC.

É importante reconhecer as limitações do nosso estudo. A função renal foi avaliada pela FG estimada a partir da creatinina e não pelo uso de métodos considerados padrão ouro, tal como a depuração da inulina.²⁷ Também resolvemos utilizar somente o componente funcional da definição da DRC, ou seja, $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, pois estudos prévios demonstraram que é a partir deste nível de função renal que aumentam os riscos de mortalidade por todas as causas na IC.^{12,34} Além do mais, a documentação de albuminúria, principal marcador de lesão estrutural renal, outro componente da definição da DRC, só é importante nos pacientes com $FG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e a sua ocorrência poderia ser atenuada pelo uso otimizado de inibidores da enzima da conversão da angiotensina, bloqueadores AT1 e antagonistas da aldosterona e, assim, determinar diagnósticos falso negativos.^{37,40}

Por selecionarmos os pacientes de um ambulatório de referência para pacientes hipertensos, diabéticos e obesos, a coorte estudada não reflete em sua totalidade os portadores de IC nas suas diferentes etiologias. Além do mais, reconhecemos o número limitado de pacientes, o tempo relativamente curto de acompanhamento e a não-utilização de biomarcadores cardíacos, tais como BNP e NT-proBNP, os quais, contudo, têm utilidades limitadas em pacientes com diminuição da FG e disfunção do ventrículo esquerdo.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A DRC, reconhecidamente comum e fator de risco para desfechos adversos nas formas mais graves de IC, também é freqüente nos pacientes nos estágios iniciais da doença, quando ainda são acompanhados ambulatorialmente

(estágios B e C). Os nossos resultados corroboram a proposta de uso da FG estimada como um potente fator de risco prognosticador de desfechos CV adversos, também nos pacientes com comprometimento cardíaco menos avançado e $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

Estes achados sugerem que médicos clínicos, particularmente cardiologistas, deveriam incorporar a determinação seriada da FG para otimizar os resultados do tratamento da IC. Estudos futuros poderão esclarecer os determinantes de queda da FG na IC estágios B e C e se a preservação da FG se associará com melhor evolução da doença.

CONCLUSÃO

Na coorte de pacientes estudada, composta predominantemente de pacientes hipertensos, diabéticos e obesos, a DRC foi comum e associou-se com frequência aumentada de desfecho cardiovascular. Estes achados necessitam ser confirmados em estudos com maior número de pacientes e maior diversidade de causas da disfunção do ventrículo esquerdo para melhor entendermos o impacto da disfunção renal no curso da IC e estimular o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, objetivando reduzir as taxas de internações e de mortalidade, secundárias à doença cardiovascular.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhuma declaração.

REFERÊNCIAS

1. DIRETRIZES. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol** 2002; 79(Supl IV):1-30.
2. DIRETRIZES. I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. **Arq Bras Cardiol** 2005; 85(Supl III):1-48.
3. HUNT A; SHARON A. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult by the American College of Cardiology and the American Heart Association, Inc, 2001.
4. JESSUP M; BROZENA S. Heart Failure. **N Eng J Med** 2003; 348(20): 2007-2018.
5. TAVARES LR; VICTOR H; LINHARES JM; BARROS CM; OLIVEIRA MV; PACHECO LC; et al. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca Descompensada em Niterói – Projeto EPICA – Niterói. **Arq Bras Cardiol** 2004; 82(2):121-4.
6. SOLOMON SD; DOBSON J; POCOCK S; SKALI H; MCMURRAY JJV; GRANGER CB; et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart failure on Subsequent Mortality in patients with Chronic Heart Failure. **Circ** 2007; 25:1-6.
7. SETOGUCHI S; STEVENSON LW; SCHNEEWEISS S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. **Am Heart J** 2007; 154:260-6
8. OLIVEIRA JR MT; CANESIN MF; MUNHOZ RT; DEL CARLO CH; SCIPIONI I; RAMIRES JAF; et al. Principais Características Clínicas de Pacientes que Sobrevivem 24 Meses ou Mais Após uma Hospitalização Devido a Descompensação Cardíaca. **Arq Bras Cardiol** 2005; 84(2):161-167.
9. POCOCK SJ; WANG D; PFEFFER MA; YUSUF S; MCMURRAY JJV; SWEDBERG KB; et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J** 2006; 27:65-75.
10. GIL P; JUSTO S; CASTELLA MA; CRIADO C; CAMELO C. Cardio-Renal Insufficiency: the

- search for management strategies. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension** 2005; 14: 442-447.
11. VARMA R; GARRICK R; MCCLUNG J; FRISHMAN WH. Chronic Renal Dysfunction as an Independent Risk Factor for the Development of Cardiovascular Disease. **Cardiology in Review** 2005; 13(2):98-107.
 12. BROSIUS FC; HOSTETTER TH; KELEPOURIS E; MITSNEFES MM; MOE SM; MOORE MA; et al. Detection of Chronic Kidney Disease in Patients with or at Increased Risk of Cardiovascular Disease. **Circ** 2006; 114:1083-1087.
 13. GO AS; CHERTOW GM; FAN D; MCCULLOCK E; HSU C. Chronic Kidney Disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. **N Engl J Med** 2004; 351(13):1296-1305.
 14. SCHFFRIN EL; LIPMAN ML; MANN JFE. Chronic Kidney Disease Effects on the Cardiovascular System. **Circ** 2007; 116:85-97.
 15. SILVERBERG DS; WEXLER D; BLUM M; WOLLMAN Y; SCHANTARTZ D; SHEPS D; et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia – the cardio-renal anemia syndrome. **Blood Purif** 2004; 22(3):277-84.
 16. HILLEGE HL; NITSH D; PFEFFER MA; SWEDBERG K; MCMURRAY JJV; YUSUF S; et al. Renal Function as a Predictor of Outcomes in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. **Circ** 2006; 113:671-678.
 17. COLLINS AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. **Am J Med Sci** 2003; 325:1630-167.
 18. DAS M; ARONOW WS; MCCLUNG JA; BELKIN RN. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease, Silent Myocardial Ischemia, Complex Ventricular Arrhythmias, Atrial Fibrillation, Left Ventricular Hypertrophy, Mitral Annular Calcium, and Aortic Valve Calcium in Patients with Chronic Renal Insufficiency. **Cardiology in Review** 2006; 14(1): 14-17.
 19. DIRETRIZES. PROJETO DIRETRIZES. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Sobrepeso e obesidade: diagnóstico. 2004; 1-9.
 20. GRUNDY SM; CLEEMAN JI; DANIELS SR; DONATO KA; ECKEL RH; FRANKLIN BA; et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Curr Opin Cardiol** 2006; 21:1-6.
 21. PATE RR; PRATT M; BLAIR SN; HASKELL WL; MACERA CA; BOUCHARD C; et al. Physical Activity and Public Health: A Recommendation From The Centers for Disease Control and Prevention and The American College of Sports Medicine. **JAMA** 1995; 273(5):402-407.
 22. DIRETRIZES. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. Sociedade Brasileira de Diabetes 2006; 1-153.
 23. FRANCISCO ALM; CRUZ JJ; FIGUERA M; EGOACHE MI; GÓRRIZ JJ; LLISTERRI JJ; et al. Prevalencia de insuficiéncia renal em centros de atención primaria em España : estudo EROCAP. **Nefrologia** 2007; 27(3):300-312.
 24. DIRETRIZES. IV Diretriz para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. II Diretriz para o uso de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. IV MAPA/ IIMRPA. **Arq Bras Cardiol** 2005; 85(Supl II).
 25. WEISS G; GOODNOUGH LT. Anemia of Chronic Disease. **N Eng J Med** 2005; 352: 1011-1023.
 26. LEVEY AS; BOSCH JP; LEWIS JB; GREENE T; ROGERS N; ROTH D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med** 1999; 130:461-70.
 27. K/DOQI National Kidney Foundation – Definition and classification of stages of chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis** 2002; Mar(39):S46-S75.
 28. KOTTGEN A; RUSSELL SD; LOHR LR; CRAINICEANU CM; ROSAMOND WD; CHANG PP; et al. Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incidence Heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **J Am Soc Nephrol** 2007; 18:1021-1022.
 29. RUILOPE LM; ZANCHETTI A; JULIUS S; MCINENES GT; SEGURA J; STOLT P; et al. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. **Journal of Hypertension** 2007; 25:1437-1479.
 30. CHEN J; MUNTNER P; HAMM LL; JONES DW; BATUMAN V; FONSECA V; et al. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults. **Ann Intern Med** 2004; 140: 167-174.
 31. BANSAL D; CHAHOUD G; SMITH ES; MEHTA JF. Prevention of Heart Failure. **Curr Opin Cardiol** 2006; 21: 510 – 516.
 32. LANG CC; MANCINI DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. **HEART** 2007; 93:665-671.
 33. DRIES DL; EXNER DV; DOMANSKI MJ; GREENBERG B; STEVENSON LW. The Prognostic Implication of Renal Insufficiency in Asymptomatic and Symptomatic Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. **J Am Coll Cardiol** 200;35:681-9.
 34. KHAN NA; MA I; THOMPSON CR. Kidney Function and Mortality among Patients with Left

- Ventricular Systolic Dysfunction. **J Am Soc Nephrol** 2006; 17: 244-253
35. RASSI S; BARRETO ACP; PORTO CC; PEREIRA CR; CALACA BW; RASSI DC. Sobrevida e Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Sistólica com Início Recente dos Sintomas. **Arq Bras Cardiol** 2005; 84(4): 309-313.
 36. AMIN AA; RAND WM; MANJUNATH G; KONSTAM MA; SALEM DN; LEVEY AS; et al. Reduced Kidney Function and Anemia as Risk Factors for Mortality in Patients With Left Ventricular Dysfunction. **J Am Coll Cardiol** 2001;38:955-62.
 37. DIRETRIZES. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol**, 3(Supl 1): 1-49, 2004.
 38. TEUTEBERG JJ, LEWIS EF, NOHRIA A; TSANG SW; FANG JC; GIVERT MM; et al. Characteristics of patients who die with heart failure and a low ejection fraction in the new millennium. **J Card Fail** 2006; 12(1):47-53.
 39. BASTOS MG; CASTRO WB; ABRITA RR; ALMEIDA EC; MAFRA D; COSTA DMN; et al. "Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções". **J Bras Nefrol** 2004; 26(4): 202-215.
 40. FINE L; DANDYOPADHAY D; NORMAN JF. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. **Kidney Int** 2000; 57(Supl175):S22-S26.

Tabelas e figuras

Tabela 1- Características basais de portadores de insuficiência cardíaca, classificados de acordo com o estadiamento prognóstico

| Total de pacientes com IC | | | | |
|---------------------------|-----------------|---------------|---------------|------|
| Variáveis | População total | Estágio B | Estágio C | P |
| N | 83 | 39,8% (33/83) | 60,2% (50/83) | |
| Idade (anos) | 62,7±12,1 | 60,4±11,8 | 64,2±12,2 | 0,16 |
| Sexo feminino | (47) 56,6% | (17) 55,4% | (30) 63,8% | 0,44 |
| HAS | (79) 95,2% | (31) 93,9% | (48) 96% | 0,66 |
| DM2 | (41) 49,4% | (18) 54,5% | (23) 46% | 0,44 |
| Sedentarismo | (57) 68,7% | (18) 54,5% | (39) 78% | 0,02 |
| Tabagismo | (12) 14,5% | (6) 18,2% | (6) 2% | 0,31 |
| Cardiopatia isquêmica | (50) 60,2% | (23) 69,7% | (27) 54% | 0,15 |
| IMC (kg/m ²) | 30,3±7,8 | 28,7±6,2 | 31,3±8,7 | 0,12 |
| Obesidade | (33) 39,8% | (10) 30,3% | (23) 46% | 0,11 |
| CA | 30,3±7,8 | 93,6±13,5 | 98,7±15,5 | 0,12 |
| CA anormal | (61) 73,5% | (22) 66,7% | (38) 76% | 0,24 |
| PAS (mmHg) | 134,5±20,3 | 131,82±18,62 | 136,20±21,37 | 0,33 |
| PP (mmHg) | 52,2±16,2 | 50,0±14,79 | 53,60±17,11 | 0,32 |
| PP anormal (mmHg) | (35) 42,2% | (10) 30,3% | (25) 50% | 0,06 |
| Hg (g%) | 13,5±1,4 | 11,26±0,35 | 11,12±0,89 | 0,76 |
| Glicemia jejum (mg/dL) | 128±51,4 | 124,91±45,59 | 119,65±55,39 | 0,65 |
| Colesterol (mg/dL) | 198,2±49,3 | 199,70±47,07 | 197,19±51,23 | 0,82 |
| LDL-colesterol (mg/dL) | 122,4±38,8 | 123,94±40,88 | 121,37±37,77 | 0,77 |
| Triglicérides (mg/dL) | 164,5±99,5 | 160,33±97,04 | 167,31±102 | 0,75 |
| Sódio sérico (mEq/L) | 139,4±3,3 | 138,9±3,5 | 139,7±3,2 | 0,26 |
| ECO: AE (mm) | 43,1±7,8 | 42,5±6,1 | 43,6±8,85 | 0,50 |
| DD (mm) | 63,5±12,6 | 61,7±8,2 | 64,7±14,9 | 0,30 |
| FE (%) | 37,8±7,9 | 39,0±6,8 | 37,0±8,5 | 0,30 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,3±0,8 | 1,4±1 | 1,3±0,6 | 0,35 |
| FG (ml/min/SC) | 61,7±22,9 | 61,4±21,5 | 61,9±24,1 | 0,90 |
| DRC | (41) 49,4% | (14) 42,4% | (27) 54% | 0,05 |

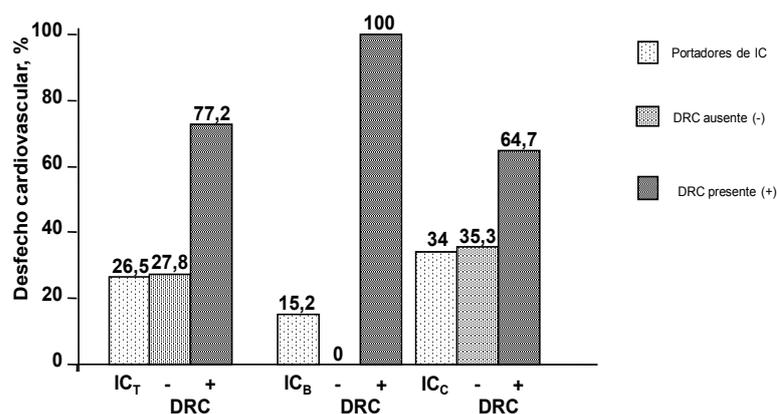
Onde: IC = insuficiência cardíaca; DRC = doença renal crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; CA anormal; PAS = pressão arterial sistólica; PP = pressão de pulso; PP anormal (> 53 mmHg); FG = filtração glomerular; ECO = ecocardiograma; AE = medida do átrio esquerdo; DD = medida do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FE = fração de ejeção do ventrículo ao ecocardiograma. Dados expressos em média ± desvio-padrão e porcentagens (n%).

Tabela 2- Características basais de portadores de insuficiência cardíaca com e sem doença renal crônica associada, classificados de acordo com o seu estadiamento prognóstico

| Variáveis | Portadores de IC com DRC | | | | Portadores de IC sem DRC | | | |
|--------------------------|--------------------------|------------|------------|-------|--------------------------|-------------|-------------|------|
| | População total | Estágio B | Estágio C | p | População total | Estágio B | Estágio C | p |
| N | 41/83 | 42,4% (14) | 54% (27) | 0,05 | 42/83 | 45,23% (19) | 54,76% (23) | 0,45 |
| Idade (anos) | 66,9±11,3 | 65,5±12,4 | 67,6±10,7 | 0,57 | 58,5±11,6 | 56,6±10 | 60±12,7 | 0,34 |
| Sexo feminino | (23) 56% | (3) 33,3% | (12) 66,7% | 0,73 | (18) 42,8% | (10) 52,6% | (8) 36,6% | 0,24 |
| HAS | (40) 97,6% | (14) 100% | (26) 98% | 0,46 | (39) 97,6% | (17) 89,5% | (22) 95,6% | 0,42 |
| DM2 | (19) 46,3% | (7) 50% | (12) 44,5% | 0,73 | (22) 52,4% | (11) 57,9% | (11) 50,3% | 0,21 |
| Sedentarismo | (31) 75,6% | (9) 64,3% | (22) 81,5% | 0,22 | (26) 61,9% | (9) 47,4% | (17) 75,8% | 0,07 |
| Tabagismo | (3) 7,3% | 0 | (20) 7,4% | 0,30 | (10) 23,8% | (6) 31,6% | (4) 17,4% | 0,23 |
| Cardiopatia isquêmica | (25) 61% | (11) 78,6% | (14) 51,8% | 0,096 | (25) 59,5% | (12) 63,2% | (13) 59,3% | 0,45 |
| IMC (kg/m ²) | 28,2±6,3 | 27,5±6,9 | 29,3±6 | 0,50 | 31,8±8,8 | 29,6±5,6 | 33,5±10,5 | 0,15 |
| Obesidade | (14) 34,1% | (3) 21,4% | (11) 40,7% | 0,21 | (19) 45,2% | (7) 38,8% | (12) 53,8% | 0,24 |
| CA | 93,3±12,5 | 87,4±10,5 | 96,3±12,5 | 0,028 | 99,9±16,3 | 98,1±13,9 | 101,5±18,2 | 0,50 |
| CA anormal | (26) 63,3% | (7) 50% | (19) 70,4% | 0,19 | (34) 83% | (15) 78,9% | (19) 86% | 0,53 |
| PAS (mmHg) | 134,1±19,9 | 135±22,4 | 133,7±19 | 0,84 | 134,8±20,8 | 129,5±15,4 | 139,1±23,9 | 0,14 |
| PP (mmHg) | 51,9±16,4 | 52,1±18 | 51,8±15,9 | 0,95 | 52,4±16,2 | 48,4±12,1 | 55,6±18,5 | 0,15 |
| PP anormal (mmHg) | (17) 41,5% | (4) 28,6% | (14) 51,8% | 0,51 | (18) 42,8% | (6) 31,6% | (12) 52,2% | 0,15 |
| Hg (g%) | 13,2±1,6 | 13±1,9 | 13,3±1,4 | 0,62 | 13,7±1,2 | 14±1,5 | 13,4±0,8 | 0,75 |
| Glicemia jejum (mg/dL) | 114,4±40,2 | 115,7±37,7 | 113,6±42 | 0,87 | 128±59,1 | 131,6±50,5 | 125±66,4 | 0,72 |
| Colesterol (mg/dL) | 200,4±49,5 | 207±45,5 | 197±52 | 0,54 | 197,9±49,2 | 194,3±48,7 | 200,9±50,5 | 0,67 |
| LDL-colesterol (mg/dL) | 128,7±44,5 | 132,5±46,7 | 126,6±44,1 | 0,69 | 165,5±40,3 | 117,3±35,6 | 118,4±28,3 | 0,91 |
| Triglicérides (mg/dL) | 162,5±94,7 | 164,7±93,7 | 161,4±97 | 0,91 | 167,5±103 | 157,1±101,8 | 176±105,5 | 0,56 |
| ECO: AE (mm) | 42,5±7,7 | 41,8±6,1 | 42,8±8,5 | 0,69 | 43,8±6,12 | 43±6,3 | 43,1±12,6 | 0,98 |
| DD (mm) | 60,9±7,5 | 60,5±6,4 | 61,1±8,1 | 0,83 | 66,5±9,3 | 62,7±9,5 | 69±19,6 | 0,23 |
| FE (%) | 36,4±8 | 38,4±6,8 | 35,4±8,4 | 0,26 | 39,2±7,6 | 39,5±6,9 | 38,9±8,3 | 0,79 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,7±0,1 | 1,9±1,5 | 1,5±0,5 | 0,25 | 0,9±0,2 | 0,9±0,2 | 0,8±0,2 | 0,02 |
| FG (ml/min/SC) | 42,8±12 | 41,7±15,1 | 43,2±10,3 | 0,71 | 79,9±14,3 | 75,9±11,5 | 83,3±15,7 | 0,09 |

Onde: IC = insuficiência cardíaca; DRC = doença renal crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; IC = insuficiência cardíaca diabetes mellitus tipo 2; IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; CA anormal; PAS = pressão arterial sistólica; PP = pressão de pulso; PP anormal (> 53 mmHg); FG = filtração glomerular; ECO = ecocardiograma, com AE = medida do átrio esquerdo, DD = medida do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, FE = fração de ejeção do ventrículo ao ecocardiograma. Dados expressos em média ± desvio-padrão e porcentagens (n%).

Gráfico 1: Portadores de insuficiência cardíaca que apresentaram desfechos cardiovasculares em estágios cronológicos discriminados ($p < 0,05$) e em relação à ausência ou presença de doença renal associada ($p < 0,05$).



Onde: IC_T = portadores de doença renal crônica entre a população de insuficiência cardíaca; IC_B = insuficiência cardíaca estágio B; IC_C = insuficiência cardíaca estágio C; DRC = doença renal crônica: DRC + = DRC presente; DRC - = DRC ausente

Tabela 3- Análise univariada e multivariada dos determinantes de desfechos cardiovasculares em portadores de insuficiência cardíaca

| Variáveis | Análise univariada | | | Análise Multivariada | | |
|------------------------|--------------------|--------------|---------|----------------------|--------------|------------|
| | Risco | IC95% | p valor | Risco | IC95% | p valor |
| DRC | 2,891 | 1,052-7,949 | 0,04 | 3,641 | 1,045-12,679 | 0,042 |
| Estágio C da IC | 2,885 | 0,944-8,816 | 0,06 | 2,974 | 0,785-11,269 | 0,109 |
| FE (%) | 0,910 | 0,854-0,970 | 0,004 | 0,925 | 0,862-0,942 | 0,03 |
| LDL-colesterol anormal | 0,354 | 0,120-1,044 | 0,06 | 0,417 | 0,109-1,593 | 0,201 (NS) |
| Sedentarismo | 3,830 | 1,021-14,395 | 0,04 | 2,012 | 0,462-8,775 | 0,352 (NS) |
| Sódio | 0,825 | 0,694-0,981 | 0,03 | 0,807 | 0,862-0,992 | 0,03 |

Onde: DRC = doença renal crônica; IC = insuficiência cardíaca; FE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, LDL-colesterol anormal = níveis séricos maiores que 100 mg/dL.

9 COMENTÁRIOS FINAIS

O estudo abordou a IC, patologia freqüente na prática clínica e de alta morbimortalidade no Brasil e no mundo. No ano de 2006, a IC foi responsável por 782 hospitalizações no município de Juiz de Fora – MG, correspondendo à segunda causa de internações no município naquele ano. A redução destas internações tornou-se meta obrigatória e exigência da Secretaria Estadual de Saúde para o triênio 2007-2009, no local do nosso estudo. Também no ano de 2006, com o objetivo de assistir melhor aos portadores de IC e reduzir as suas internações, foi criado, após aprovado pelo Conselho Municipal de Saúde de Juiz de Fora, o Pólo de Insuficiência Cardíaca do SCHDO.

As características da população estudada, composta de pacientes hipertensos, diabéticos e obesos não expressa todas as causas de IC, uma limitação de nosso estudo que reconhecemos. No entanto, a despeito desta observação, é importante ressaltar que estudamos os pacientes com as principais causas de IC.

Estudar os pacientes segundo a classificação prognóstica da IC pode ser um incentivo a outros estudos com semelhante delineamento, pois são escassas as publicações usando esta classificação. Vale enfatizar o valor do incentivo de sua utilização na prática clínica, assim como a efetiva intervenção ainda nos estágios precoces da IC.

O estudo demonstrou o valor do diagnóstico da anemia, comorbidade freqüente em portadores de IC hospitalizados, também para pacientes com IC em acompanhamento ambulatorial. Da mesma forma, ele valorizou o diagnóstico precoce e a importância prognóstica da DRC em portadores de IC, mesmo assintomáticos (estágio B da IC). Aliado, pode incentivar o uso do cálculo da filtração glomerular pela fórmula do estudo MDRD, reconhecido método de escolha para pacientes de alto risco cardiovascular.

Na coorte de pacientes estudada, composta de pacientes em acompanhamento ambulatorial, portadores de IC estágios B e C, a ocorrência de anemia foi compatível com a observada em outros estudos e com uma tendência de associação com a menor filtração glomerular. A DRC, no entanto,

foi prevalente nos dois estágios da IC analisados, sendo associada aos pacientes de maior gravidade (estágio C da IC) e à maior ocorrência de hospitalizações ou óbitos secundários à descompensação por IC. Nos pacientes assintomáticos (estágio B da IC), a DRC foi considerada preditora destes desfechos.

ANEXOS

ANEXO 1 –

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SCHDO- Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade, Juiz de Fora/MG

Pesquisador Responsável: Arise Garcia de Siqueira Galil

Endereço: Rua Marechal Deodoro, 496/ 8ª Andar, Centro

Fone: (32) 36907516; E-mail: jgalil@terra.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado a participar do estudo “PERFIL DE PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA NUM AMBULATÓRIO DE HIPERTENSOS E DIABÉTICOS DO SUS”.

Este é um estudo que pretende avaliar os fatores relacionados à presença de insuficiência cardíaca dita sistólica, um dos maiores responsáveis por internações e mortalidade em pacientes portadores de hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade.

Neste estudo vamos avaliar os dados de sua consulta e exames laboratoriais (através de dosagens de sangue: hemoglobina/ hematócrito; glicemia de jejum; creatinina; colesterol; Hdl-colesterol; triglicérides; sódio; potássio; se você for portador de doença renal, dosaremos também, cálcio, fósforo, ferro, ferritina, saturação de ferro. Aliado, analisaremos os exames de eletrocardiograma, Rx de tórax, ecocardiograma que o Sr.(a) tenha realizado em função de seu acompanhamento no SCHDO. Estes dados já fazem parte da sua ficha de protocolo de acompanhamento de sua doença que é preenchido pelo médico durante sua consulta, e são resultados de exames que já foram realizados ou serão realizados para esclarecimento de suas queixas ou avaliação de sua doença. Estes exames não trarão qualquer risco à sua saúde e já fazem parte da rotina de seu acompanhamento no serviço.

Neste estudo não haverá desconforto, risco relacionado a sua saúde ou custo adicional para você, pois estaremos utilizando as informações disponíveis da avaliação de sua patologia ou queixa arquivadas em seu prontuário. Não haverá despesas para você por ter consentido em participar da pesquisa, como também não será fornecido qualquer pagamento pela sua participação. Sua participação neste estudo é voluntária e você pode a qualquer momento retirar o seu consentimento em participar do estudo, sem prejuízo no tratamento e ou acompanhamento de sua doença.

Haverá garantia de sigilo de sua privacidade e os dados coletados, relativo à pesquisa, serão confidenciais.

Declaro que li este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, considero-me devidamente esclarecido e concordo em participar do estudo:

“PERFIL DE PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA NUM AMBULATÓRIO DE HIPERTENSOS E DIABÉTICOS DO SUS”. Este termo será impresso em duas vias, das quais uma ficará em meu poder e a outra com o pesquisador responsável.

Juiz de Fora,de..... .de 2.....

Assinatura: (paciente ou responsável)

.....
Nome por extenso em letra de forma, N° Carteira de Identidade:

Endereço:

Assinatura : -----

Pesquisadora: Dra. Arise Garcia de Siqueira Galil, CRM 22972

Endereço: Rua Marechal Deodoro 496,8° Andar/ PAM-Marechal,
Centro, Juiz de Fora/ MG

Telefone para contato: 32 36907516

Em caso de dúvidas quanto ao aspecto ético do estudo, consultar:
Comitê de Ética em Pesquisa/UFJF
Martelos –Campus da UFJF
Fone: 32 3229 3784

ANEXO 2

Aceite da instituição

ANEXO 3

Nesta sessão serão demonstrados os resumos apresentados em congressos.

RESUMO I –

Trabalho aprovado para apresentação pôster: GALIL AGS, ROCHA LM, BASTOS MG. “Metabolic Syndrome in a high cardiovascular risk outpatient clinic”. I Panamerican Congresso of Atherosclerosis, 09 a 11 de agosto de 2007, Campos do Jordão/ SP.

Publicação como resumo em:

GALIL AGS, ROCHA LM, BASTOS MG. Metabolic Syndrome in a high cardiovascular risk outpatient clinic. Atherosclerosis 2007; 8(3/sup):6-7

SÍNDROME METABÓLICA EM AMBULATÓRIO DE ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

GALIL AGS; ROCHA LM E BASTOS MG

Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade, Juiz de Fora, MG, BRASIL.

Introdução: A presença de síndrome metabólica (SM) eleva consideravelmente o risco cardiovascular e de morbi-mortalidade de seus portadores. Quanto maior o número de componentes da SM, maior o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e doença renal crônica, co-morbidades estas que, concomitantemente, se elevam linearmente com o aumento dos níveis pressóricos. É mandatório a implementação precoce de medidas preventivas e intervencionistas, através do adequado controle glicêmico, pressórico e metabólico nesta população.

Objetivos: Avaliar a prevalência de SM e fatores de risco associados em ambulatório de alto risco cardiovascular.

Métodos: Estudo observacional, avaliando 284 pacientes. Para SM, usado critérios da I Diretriz de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol 2005.

Resultados: Idade, 59,76±12,50 anos; SM em 38% (108). Seguem variáveis quanto à presença, ausência de SM e significância estatística (p), respectivamente: Sexo feminino: 77,8% (221)/ 22,2% (63); sedentarismo: 71,1% (202)/ 28,5% (81)/ 0,042; ácido úrico (mg/dl): 5,87±1,87/ 5,5±1,47/ 0,02; colesterol (mg/dl): 211,85±46,04/ 203,48±49,63/ 0,3; creatinina (mg/dl): 1,2±0,81/ 1,08±0,32/ 0,005; filtração glomerular (ml/min/SC): 64,23±23,72/ 66,71±19,73/ 0,08; pressão de pulso(mmHg): 56,96±14,78/ 53,12±16,22/ 0,05; fração de ejeção ao ecocardiograma (%):56,96±14,78/ 53,12±16,22/ 0,25.

Conclusão:

A SM foi diagnosticada em 38% dos pacientes. A elevação da pressão de pulso, a redução da filtração glomerular, a hiperuricemia e o sedentarismo foram prevalentes nesta população.

RESUMO II –

Trabalho aprovado para apresentação pôster: GALIL AGS, PINHEIRO HS; CHAOUBAH A; COSTA DMN; BASTOS MG. Prevalência de anemia e doença renal crônica em portadores de insuficiência cardíaca num ambulatório de hipertensos e diabéticos. I Congresso Latino-Americano de Hipertensão e Obesidade, de 29 de novembro a 1 de dezembro de 2007, Rio de Janeiro- RJ.

PREVALÊNCIA DE ANEMIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NUM AMBULATÓRIO DE HIPERTENSOS E DIABÉTICOS

GALIL AGS; PINHEIRO HS; CHAOUBAH A; COSTA DMN; BASTOS MG. Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade, Juiz de Fora, MG, BRASIL e Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia, Juiz de Fora, MG, BRASIL.

Introdução: O prognóstico da insuficiência cardíaca (IC) envolve desde seus fatores causais, até a refratariedade ao tratamento. A anemia e a doença renal crônica (DRC) têm sido consideradas fatores de pior prognóstico em portadores de IC, especialmente hospitalizados. Há, porém, poucos estudos que avaliem estes parâmetros em pacientes com IC ambulatoriais. Objetivos: Avaliar a prevalência de anemia e DRC em portadores de IC sistólica ambulatoriais, nos estágios B e C, e os fatores de progressão para estágio C. Método: 83 pacientes adultos, com fração de ejeção (FE) menor ou igual a 45%, foram acompanhados por 12 meses. A filtração glomerular foi estimada pela fórmula do Estudo MDRD e a DRC foi classificada pela definição da National Kidney Foundation. Consideramos anemia, Hb menor que 12g%. Resultados: a média da FE foi de 37,8±7,9% e a maioria dos indivíduos (60,2%) estava no estágio B. A prevalência de anemia foi de 10,8%; 15,2% no estágio B e 8% no estágio C. A DRC, esteve prevalente em 49,4% e foi mais freqüente nos pacientes com sintomas, do que os do estágio B, 54 vs.42,4%, $p<0,05$. Todos os pacientes com anemia tinham reserva de ferro normal, porém 77,8% tinham também DRC. Apenas a freqüência cardíaca e a pressão de pulso foram fatores de risco para evolução para estágio C. Conclusão: A prevalência da anemia foi inexpressiva, enquanto a DRC foi altamente prevalente, principalmente no estágio C. O descontrole pressórico, representado pela elevação da pressão de pulso foi fator determinante para descompensação da IC, nesta população.

RESUMO III –

Trabalho aprovado para apresentação pôster: GALIL AGS, COSTA DMN; BASTOS MG. Doença Renal Crônica como Preditora de Desfechos Adversos em Portadores de Insuficiência Cardíaca. I Congresso Latino-Americano de Hipertensão e Obesidade, de 29 de novembro a 1 de dezembro de 2007, Rio de Janeiro- RJ.

DOENÇA RENAL CRÔNICA COMO PREDITORA DE DESFECHOS ADVERSOS EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.

GALIL AGS; COSTA DMN; BASTOS MG.

Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade, Juiz de Fora, MG, Brasil.

A insuficiência cardíaca (IC) tem morbimortalidade. A doença renal crônica (DRC) é fator independente para agravamento e mortalidade cardiovascular, e marcador de severidade da IC. DRC e IC têm etiologias comuns, como hipertensão arterial e diabetes mellitus. O controle destas patologias, reduz progressão de IC, DRC, internações e mortalidade cardiovascular. OBJETIVO: avaliar a prevalência de DRC em portadores de IC e sua relação com desfechos cardiovasculares, num seguimento de 12 meses. MÉTODOS:

Estudo prospectivo, acompanhamento ambulatorial, estágios B e C da IC. Como DRC, filtração glomerular < 60 ml/min/SC; como desfechos, óbitos ou internação por descompensação da IC, durante o seguimento. P valor <0,05. RESULTADOS: n = 83. Idade de 62,62±12,01 anos. Vide tabela. CONCLUSÃO: A DRC foi prevalente, especialmente no estágio C da IC (sintomáticos). Nos pacientes em estágio B da IC (assintomáticos), a sua presença foi preditora para desfechos adversos.

Tabela Resultados:

| Variáveis | IC estágio B | IC estágio C | p valor |
|--------------------------|--------------|--------------|---------|
| IMC (kg/m ²) | 28,6±5,1 | 31,5±9,6 | 0,01 |
| PP (mmHg) | 48,6±12,3 | 57±18 | 0,02 |
| FC (bpm) | 75±6,02 | 79,2±11,8 | 0,007 |
| Glicemia jejum (mg/dL) | 126,1±48,5 | 119±60 | 0,73 |
| FG (ml/min/SC) | 65±20,5 | 64,9±25,4 | 0,14 |
| DRC | 13 (39,4%) | 28 (61,6%) | 0,05 |
| Desfechos | 5(15,2%) | 17 (34%) | 0,05 |
| Desfechos + DRC | 5 (100%) | 11 (64,7%) | 0,001 |

Onde: IC = insuficiência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; PP = pressão de pulso; FC = frequência cardíaca; FG = filtração glomerular; DRC = doença renal crônica.

RESUMO IV –

Trabalho aprovado para apresentação pôster: Galil AGS, Pinheiro HS; Chaoubah A; Costa DMN; Bastos MG. “Anemia Cardio-renal e Doença Renal Crônica na Insuficiência Cardíaca Estágios B e C”. Trabalho a ser apresentado no XXII Congresso Português de Nefrologia. 2^o Congresso Luso-Brasileiro de Nefrologia, a ser realizado de 26 a 29 de março de 2008, em Vilamoura, Portugal.
