



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**PEDRO PIMENTA DE MELLO SPINETI**

SÍNDROME CARDIORRENAL AGUDA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
DESCOMPENSADA: impacto nos desfechos após a alta hospitalar

RIO DE JANEIRO

2015

Pedro Pimenta de Mello Spinetti

SÍNDROME CARDIORRENAL AGUDA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
DESCOMPENSADA: impacto nos desfechos após a alta hospitalar

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

**Orientadores:**

Dr. Sérgio Salles Xavier

Dra. Andréa Silvestre de Sousa

Rio de Janeiro

2015

S757s

Spineti, Pedro Pimenta de Mello.

Síndrome cardiorenal aguda na insuficiência cardíaca descompensada: impacto nos desfechos após a alta hospitalar / Pedro Pimenta de Mello Spineti. – Rio de Janeiro: UFRJ, 2015. 158 f. : il.; 30 cm.

Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina / Pós-graduação em Cardiologia, Rio de Janeiro, 2015.

Orientadores: Sérgio Salles Xavier; Andrea Silvestre de Sousa

1. Cardiologia. 2. Cardiopatia. 3. Insuficiência cardíaca. 4. Lesão renal aguda. 5. Prognóstico – Teses. I. Xavier, Sérgio Salles. II. Sousa, Andrea Silvestre. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. IV. Título.

CDD: 616.12

Pedro Pimenta de Mello Spinetti

SÍNDROME CARDIORRENAL AGUDA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
DESCOMPENSADA: impacto nos desfechos após a alta hospitalar

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Aprovada em

---

Alvimar Gonçalves Delgado, PhD, UFRJ

---

Denilson de Campos Albuquerque, PhD, UERJ

---

Gláucia Maria Moraes de Oliveira, PhD, UFRJ

---

Roberto Cury Pedrosa, PhD, UFRJ

---

Wolney de Andrade Martins, PhD, UFF

A **Deus**, mestre dos mestres, que colocou no coração do homem o desejo de buscar incessantemente o conhecimento.

Aos meus pais **Norival** e **Angela**, meus ídolos e referências como pessoas, que me ajudaram a chegar onde estou com muita paciência e carinho.

À minha irmã **Cristina**, grande amiga e companheira de todas as horas.

Aos meus sobrinhos Lino e Lídia que me cativam a cada dia com seus sorrisos e me mostram que a felicidade se esconde nas coisas mais simples.

Aos meus primos **Flavia e José**, já doutores, que me estimularam a continuar minha formação acadêmica.

Às minhas avós **Nair** (*in memoriam*) e **Maura** que me ensinaram a importância do estudo.

Aos amigos do **Ministério Universidades Renovadas** que me ensinaram que é possível unir fé e razão.

Ao **Pe. Javier Enciso, SJ**, pelo privilégio de contar com a sua amizade, orientação e exemplo ao longo dos últimos quinze anos.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores **Dr. Sérgio Salles Xavier e Dra. Andrea Silvestre de Sousa**, pelo estímulo e exemplo ao longo destes anos de convivência.

Aos **professores e médicos do serviço de Cardiologia do HUCFF**, representados aqui pelo **Dr. Luís Augusto Feijó, Prof. Maurício Pantoja e Dr. Plínio Rezende do Carmo Junior**, que tanto contribuíram para minha formação humana e profissional, durante os anos de graduação, residência e pós-graduação.

Aos membros das bancas de qualificação e defesa desta tese por sua disponibilidade e por suas inestimáveis contribuições.

Às amigas **Ana Luisa Ferreira Salles, Eliza de Almeida Gripp, Fernanda de Sousa Nogueira Sardinha Mendes e Marcella de Agostini Iso**, companheiras de residência e de pós-graduação, cuja ajuda foi inestimável na coleta dos dados para este trabalho.

Aos alunos de iniciação científica: **Anna Luiza Rennó Marinho, Bruno Tedeschi, Camila Macedo dos Santos, Cláudia Cozendey Parada, Debora Angélica Lopes Reis, Eliene Ferreira Salles, Juliana Brenande de Oliveira Brito, Luana Verztman Bagdadi, Luiza Lapolla Perruso, Monique Couto Matos, Patrícia Ferreira e Paula Dias Maia**, todos com participação fundamental na coleta de dados e concretização deste projeto.

À **equipe do arquivo médico** do HUCFF, cujo trabalho excepcional possibilitou o desenvolvimento deste projeto.

Ao **HUCFF e UFRJ**, instituições incomparáveis que transformaram minha vida, onde aprendi que ser médico é muito mais do que ser um mero técnico.

À **Dra. Ângela Maria Cascão**, da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, pela anuência para utilização dos bancos de dados do Sistema de Informação de Mortalidade.

## RESUMO

SPINETI, Pedro Pimenta de Mello. **Síndrome cardiorenal aguda na insuficiência cardíaca descompensada**: impacto nos desfechos após a alta hospitalar. Rio de Janeiro 2015. Tese (Doutorado em Medicina – área de concentração cardiologia) -- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

Fundamento: Síndrome cardiorenal aguda (SCRA) em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ICD) está associada a pior prognóstico hospitalar. Não existe consenso acerca do seu impacto nos desfechos após a alta hospitalar.

Objetivos: Avaliar a associação entre SCRA e mortalidade após a alta hospitalar e taxa de reinternação por ICD. Comparar o impacto de SCRA em qualquer momento da internação com SCRA persistente.

Métodos: Estudo de coorte, de pacientes admitidos por ICD em um hospital universitário no período de 01/01/06 a 31/12/11. Óbitos após a alta hospitalar foram identificados através de relacionamento probabilístico entre a base de dados do estudo e a base do Sistema de Informações de Mortalidade. SCRA foi definida como aumento absoluto  $\geq 0,3$ mg/dL da creatinina sérica durante a internação. Foram excluídos pacientes que tiveram menos de duas medidas de creatinina durante a internação. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para análise da sobrevida total e da sobrevida livre de rehospitalização e foram comparadas através do teste de log-rank. Análise multivariada de Cox foi empregada para avaliar o valor prognóstico independente da SCRA em relação aos desfechos após a alta hospitalar.

Resultados: Foram analisados os dados de 394 pacientes, dos quais 53,3% são homens, com média de idade de 64+/-14 anos, 83,15% apresentavam disfunção sistólica e 37,6% etiologia isquêmica. A incidência de SCRA foi de 43,3%, sendo persistente em 22,3% dos pacientes. A mediana do tempo de seguimento foi de 25,6 meses (mínimo de 12 e máximo de 83,9). A mortalidade após a alta hospitalar foi de 67,9% e a taxa de reinternação por ICD foi de 41,4%. A acurácia da busca de óbitos foi de 99,44%. SCRA persistente esteve associada à mortalidade após a alta na análise uni- e multivariada (OR1,52,IC95%1,12-2,08,p0,008). Não houve associação entre SCRA e reinternação, independentemente da definição utilizada.

Conclusão: SCRA persistente está associada a maior mortalidade após a alta hospitalar.

Palavras-chave: síndrome cardiorenal, insuficiência cardíaca, lesão renal aguda, creatinina, prognóstico.

## ABSTRACT

SPINETI, Pedro Pimenta de Mello. **Acute cardiorenal syndrome in decompensated heart failure:** impact on outcomes after hospital discharge. Rio de Janeiro 2015. Tese (Doutorado em Medicina – área de concentração cardiologia) -- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

Background: Acute cardiorenal syndrome (ACRS) is associated with poorer in hospital prognosis in patients with decompensated heart failure (DHF). There is no general agreement on its impact on outcomes after hospital discharge.

Objectives: To assess the association between ACRS and mortality after hospital discharge and readmission due to DHF and to compare the impact of ACRS in any moment during admission with the impact of persistent ACRS.

Methods: Patients admitted for DHF in a university hospital, between 01/01/06 and 12/31/11, were included in a cohort study. Deaths after discharge were identified through record linkage with the State of Rio de Janeiro mortality database. ACRS was defined as an absolute increase in serum creatinine  $\geq 0.3$ mg/dL during hospitalization. The study excluded patients who had less than two creatinine measurements during hospitalization. Kaplan-Meier curves were built for overall survival and rehospitalization-free survival and were compared using the log-rank test. Cox multivariate analysis was used to assess the independent prognostic value of ACRS compared to outcomes after hospital discharge.

Results: Data from 395 patients showed that 53.3% were men, with mean age of 64 +/- 14 years, 83.15% had systolic dysfunction and 37.6% ischemic etiology. ACRS incidence was 43.3%, being persistent in 22.3% of patients. The median follow-up time was 25,6 months (minimum of 12 and maximum of 83,9). Mortality after hospital discharge was 67.9% and hospital readmission rate for DHF was 41.4%. The accuracy of deaths search was 99.44%. Persistent ACRS was associated with mortality after discharge in uni- and multivariate analysis (OR1,52, 95% CI 1.12 to 2.08, p0.008). There was no association between ACRS and readmission regardless of the definition used.

Conclusion: Persistent ACRS is associated with higher mortality after hospital discharge.

Keywords: cardiorenal syndrome, heart failure, acute kidney injury, creatinine, prognosis.

## Lista de gráficos

Gráfico 1. Sensibilidade e especificidade de diferentes aumentos absolutos de creatinina como preditores de morte hospitalar ou internação maior que dez dias.	26
Gráfico 2. Sensibilidade e especificidade de diferentes aumentos percentuais de creatinina como preditores de morte hospitalar ou internação maior que dez dias.	27
Gráfico 3. Incidência de SCRA em qualquer momento da internação de acordo com o critério diagnóstico utilizado.	35
Gráfico 4. Incidência de SCRA persistente de acordo com o critério diagnóstico utilizado.	36
Gráfico 5. Gênero	69
Gráfico 6. Histograma da idade	69
Gráfico 7. Cor da pele	69
Gráfico 8. Naturalidade	69
Gráfico 9. Estado civil	69
Gráfico 10. Escolaridade	69
Gráfico 11. Medicamentos utilizados para compensação	74
Gráfico 12. Tempo de internação	74
Gráfico 13. Impacto da SCRA na mortalidade hospitalar	75

Gráfico 14. Medicamentos prescritos na alta	76
Gráfico 15. Incidência de SCRA entre os sobreviventes	77
Gráfico 16. Curva de sobrevida livre de reinternação por ICD no HUCFF da população total	78
Gráfico 17. Frequência de reinternações por ICD no HUCFF	79
Gráfico 18. Curva de sobrevida livre de reinternação por ICD no HUCFF dos grupos com e sem SCRA	80
Gráfico 19. Curva de sobrevida livre de reinternação por ICD no HUCFF dos grupos sem SCRA e com SCRA estratificada	81
Gráfico 20. Curva de sobrevida da população total	83
Gráfico 21. Óbitos após a alta hospitalar por capítulo da CID 10	84
Gráfico 22. Óbitos após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório	85
Gráfico 23. Curva de sobrevida dos grupos com e sem SCRA	87
Gráfico 24. Curva de sobrevida dos grupos sem SCRA e com SCRA estratificada	88
Gráfico 25. Curva de sobrevida livre de morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório dos grupos com e sem SCRA	91
Gráfico 26. Curva de sobrevida livre de morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório dos grupos sem SCRA e com SCRA estratificada	92

Gráfico 27. Curva de sobrevida livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF da população total 93

Gráfico 28. Curva de sobrevida livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF dos grupos com e sem SCRA 94

Gráfico 29. Curva de sobrevida livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF dos grupos sem SCRA e com SCRA estratificada 95

## **Lista de quadros**

Quadro 1. Classificação RIFLE de lesão renal aguda	28
Quadro 2. Classificação AKIN de lesão renal aguda	29
Quadro 3. Classificação KDIGO de lesão renal aguda	29
Quadro 4. CIDs incluídos na pesquisa de internações por ICD	57
Quadro 5. Definição de insuficiência cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia	58
Quadro 6. Preditores de óbito após a alta hospitalar por ICD	65

## **Lista de figuras**

Figuras 1 e 2. Exemplo de busca por CID de alta hospitalar pelo MedTrakPlus	57
Figura 3. Internações excluídas da análise	68

## Lista de tabelas

Tabela 1. Diferentes critérios diagnósticos de SCRA encontrados na literatura	30
Tabela 2. Preditores de SCRA à admissão	37
Tabela 3. Impacto da SCRA no tempo de internação hospitalar	43
Tabela 4. Impacto da SCRA nos custos hospitalares	44
Tabela 5. Impacto da SCRA na mortalidade hospitalar	44
Tabela 6. Estudos incluídos na metanálise de Daman (2014)	46
Tabela 7. Estudos de mortalidade após a alta hospitalar não incluídos na metanálise de Daman (2014)	47
Tabela 8. Impacto da SCRA na reinternação por ICD	48
Tabela 9. Impacto da SCRA na mortalidade após a alta hospitalar ou reinternação por ICD.	49
Tabela 10. Características demográficas da população	70
Tabela 11. Características clínicas da população	71
Tabela 12. Variáveis clínicas e laboratoriais da admissão	72
Tabela 13. Variáveis ecocardiográficas da amostra com ecocardiograma	73
Tabela 14. Análise multivariada por regressão logística	75

Tabela 15. Comparação da sobrevida livre de reinternação por ICD no HUCFF de acordo com o tipo de SCRA e o tempo de seguimento	82
Tabela 16. Acurácia na identificação de óbitos através do relacionamento probabilístico com a DO em relação à informação do PEP (padrão ouro)	82
Tabela 17. Óbitos após a alta hospitalar por capítulo da CID 10	86
Tabela 18. Óbitos após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório	86
Tabela 19. Comparação da sobrevida de acordo com o tipo de SCRA e o tempo de seguimento	89
Tabela 20. Análise multivariada da mortalidade após a alta hospitalar utilizando-se como critério de SCRA o aumento da creatinina em qualquer momento da internação	89
Tabela 21. Análise multivariada da mortalidade após a alta hospitalar utilizando-se e SCRA persistente	90
Tabela 22. Comparação da sobrevida livre de morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório de acordo com o tipo de SCRA e o tempo de seguimento	92
Tabela 23. Comparação da sobrevida livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF de acordo com o tipo de SCRA e o tempo de seguimento	96

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACRS	Acute Cardiorenal Syndrome
ADHF	Acute Decompensated Heart Failure
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AE	Átrio esquerdo
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AVE	Acidente vascular encefálico
B3	Terceira bulha cardíaca
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
BUN	Blood Urea Nitrogen
CART	Classification and regression tree analysis
CID	Código internacional de doença
CID 10	Classificação Internacional de Doenças – 10 <sup>a</sup> . revisão
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Cr	Creatinina
CRVM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DATASUS	Banco de dados do Sistema Único de Saúde
DM	Diabetes mellitus
DO	Declaração de óbito
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
E	Especificidade
ECO	Ecocardiograma
EI	Endocardite infecciosa prévia
FA	Fibrilação atrial
FE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hemodiálise
HU	Hospital Universitário
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICP	Intervenção coronária percutânea

IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICD	Insuficiência cardíaca descompensada
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IRA	Injúria renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
KIM-1	Molécula de injúria renal - 1
MDRD	Modification of diet in renal disease
NAG	N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidase
NGAL	Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica
PALC	Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PEP	Prontuário eletrônico do paciente
PIA	Pressão intra-abdominal
ProntHu	Prontuário eletrônico do HUCFF
PSAP	Pressão sistólica de artéria pulmonar
PVC	Pressão venosa central
ROC	Receiver operating curve
S	Sensibilidade
SBPC/ML	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
SCRA	Síndrome cardiorenal aguda
SIM	Sistema de informações de mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\Delta$  Variação

$\uparrow$  Aumento

$\downarrow$  Diminuição

$>$  maior que

$<$  menor que

$\geq$  maior ou igual que

$\leq$  menor ou igual que

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	22
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	24
2.1 DEFINIÇÃO DE SÍNDROME CARDIORRENAL	24
2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES CARDIORRENAIS	24
2.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SCRA	25
2.4 CLASSIFICAÇÃO TEMPORAL DA SCRA	30
2.5 FISIOPATOLOGIA DA SCRA	31
<b>2.5.1 Mecanismos hemodinâmicos</b>	31
2.5.1.1 Baixo débito cardíaco	31
2.5.1.2 Aumento da pressão venosa central	32
<b>2.5.2 Mecanismos não hemodinâmicos</b>	33
2.6 INCIDÊNCIA DA SCRA	33
2.7 FATORES DE RISCO PARA SCRA	36
2.8 BIOMARCADORES E SCRA	38
<b>2.8.1 Biomarcadores de dano glomerular</b>	38
2.8.1.1 Cistatina C	38
<b>2.8.2 Biomarcadores de dano tubular</b>	40
2.8.2.1 NGAL	40
2.8.2.2 KIM-1	40
2.8.2.3 NAG	41
2.8.2.4 Fibrinogênio urinário	41
<b>2.8.3 Associação entre novos biomarcadores, SCRA e óbito</b>	41
2.9 PROGNÓSTICO DA SCRA	42
<b>2.9.1 Impacto no tempo de internação hospitalar</b>	42
<b>2.9.2 Impacto nos custos hospitalares</b>	43
<b>2.9.3 Impacto na mortalidade hospitalar</b>	44
<b>2.9.4 Impacto na evolução após a alta hospitalar</b>	45
2.9.4.1 Mortalidade após a alta hospitalar	45
2.9.4.2 Reinternação por ICD	47
2.9.4.3 Morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD	48
2.9.4.4 Variáveis que influenciam a associação entre SCRA e os desfechos	49

após a alta hospitalar	
2.10 TRATAMENTO DA SCRA	50
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	<b>52</b>
<b>4 OBJETIVOS</b>	<b>53</b>
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	53
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	53
<b>5 METODOLOGIA</b>	<b>54</b>
5.1 MODELO DE ESTUDO	55
5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	55
5.2.1 Critérios de inclusão	55
5.2.2 Critérios de exclusão	55
5.3 DESCRIÇÃO DOS GRUPOS	55
5.4 FONTE DE DADOS	56
5.5 DESCRIÇÃO DO ESTUDO	56
5.5.1 Local	56
5.5.2 Identificação das Internações	56
5.5.3 Metodologia de coleta de dados	58
5.5.4 Definição das variáveis analisadas	60
5.5.5 Definições de SCRA utilizadas	63
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	64
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	65
<b>6 RESULTADOS</b>	<b>67</b>
6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO	68
6.2 INCIDÊNCIA DE SCRA DURANTE A INTERNAÇÃO	70
6.3 PREDITORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE SCRA À ADMISSÃO	72
6.4 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DURANTE A INTERNAÇÃO	72
6.5 MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA COMPENSAÇÃO	73
6.6 DESFECHOS HOSPITALARES	74
6.6.1 Tempo de internação hospitalar	74

<b>6.6.2 Mortalidade hospitalar</b>	75
<b>6.7 MEDICAMENTOS PRESCRITOS NA ALTA</b>	75
<b>6.8 INCIDÊNCIA DE SCRA ENTRE OS SBREVIVENTES</b>	76
<b>6.9 DESFECHOS APÓS A ALTA HOSPITALAR</b>	77
<b>6.9.1 Reinternções por ICD no HUCFF</b>	77
<b>6.9.2 Mortalidade após a alta hospitalar</b>	82
6.9.2.1 Avaliação da acurácia do relacionamento probabilístico de dados entre o banco do estudo e do SIM	82
6.9.2.2 Sobrevida após a alta hospitalar	83
6.9.2.3 Análise das principais causa de óbito	84
6.9.2.4 Associação da SCRA com mortalidade após a alta hospitalar	87
6.9.2.5 Análise multivariada da mortalidade após a alta hospitalar	89
6.9.2.6 Associação entre SCRA e morte por doenças do aparelho circulatório após a alta hospitalar	90
<b>6.9.3 Morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF</b>	93
<b>7 DISCUSSÃO</b>	97
<b>7.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA</b>	97
<b>7.2 DESFECHOS HOSPITALARES</b>	100
<b>7.3 DESFECHOS APÓS A ALTA HOSPITALAR</b>	105
<b>8 LIMITAÇÕES</b>	108
<b>9 CONCLUSÃO</b>	109
<b>REFERÊNCIAS</b>	110
<b>APÊNDICES</b>	121
<b>ANEXOS</b>	154

## 1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das cardiopatias, sendo um importante desafio clínico na área da saúde. Trata-se de um problema em progressão no Brasil e no mundo (BOCCHI, 2009).

Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, (DATASUS, 2015), revelam que, no Brasil, no período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2014, foram registradas 1.771.319 internações por IC no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo 742.484 (41,91%) internações na região sudeste. No estado do Rio de Janeiro foram contabilizadas 127.062 internações, das quais 19.615, apenas no município do Rio de Janeiro, o que perfaz uma média de 3.269 internações ao ano.

O DATASUS revela, ainda, que estas internações não são apenas prevalentes como apresentam uma alta mortalidade (9,1%), longo tempo de internação (6,6 dias em média) e alto custo total (R\$ 2.079.779.062,69). Esta situação é mais grave quando analisamos os dados do estado e do município do Rio de Janeiro, onde a mortalidade chega a 11,01% e 18,05%, respectivamente e o tempo de internação 8,2 e 14,6 dias em média, respectivamente.

O I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - BREATHE (ALBUQUERQUE, 2015) incluiu 1.263 pacientes admitidos com insuficiência cardíaca descompensada em hospitais públicos e privados de todas as regiões do país. Este registro mostrou dados ainda mais alarmantes que os disponíveis pelo DATASUS, com uma mortalidade intra-hospitalar total de 12,6%.

Estes pacientes são, frequentemente, acometidos por inúmeras comorbidades que podem ter impacto significativo no seu prognóstico. De acordo com o registro BREATHE, as comorbidades mais prevalentes entre os pacientes brasileiros são: hipertensão arterial sistêmica (HAS) – 70,8%, dislipidemia – 36,7%, diabetes mellitus (DM) – 34%, fibrilação atrial (FA) 27,3%, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio – 26,6% e insuficiência renal crônica (IRC) – 24,1%.

Nos últimos 15 anos, se reconhece cada vez mais o papel da insuficiência renal crônica como fator de risco independente para morbidade e mortalidade na IC. Marcadores de função renal como ureia e creatinina admissionais fazem parte de escores prognósticos como o do registro ADHERE. Smith (2006) e Damman (2014)

conduziram metanálises que demonstraram o impacto negativo da IRC tanto na IC descompensada, quanto na IC crônica.

Recentemente, demonstrou-se que a piora da função renal durante um episódio de descompensação da IC é um preditor independente de mortalidade hospitalar. Este fenômeno é frequente, acometendo de 11% a 40% das internações por IC descompensada (VERDIANI, 2011; MULLENS, 2009).

No entanto, o impacto prognóstico da piora da função renal durante uma descompensação de IC, nos desfechos após a alta hospitalar, ainda é motivo de debate. Pouco se conhece a respeito desse fenômeno e seu impacto em pacientes brasileiros.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura sobre SCRA foi realizada através da plataforma de buscas da Biblioteca Virtual em Saúde da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), da Organização Panamericana de Saúde. Esta plataforma utiliza como fontes de informação as seguintes bases de dados: LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane e Scielo. Foram identificados 588 trabalhos, empregando-se, como descritores para busca os termos: “*cardiorenal syndrome*” AND “*heart failure*”, “*cardiorrenal syndrome*” AND “*heart failure*” ou “*worsening renal function*” AND “*heart failure*”.

Após revisão dos resumos, selecionou-se 121 trabalhos originais: quatro metanálises, duas teses de doutorado, uma dissertação de mestrado, uma monografia e 113 artigos em periódicos. Destes, 48 avaliaram ao menos um dos seguintes desfechos: incidência, preditores, mortalidade hospitalar, tempo de internação, custos, fisiopatologia, mortalidade após a alta hospitalar, reinternação e morte após a alta hospitalar ou reinternação (Apêndices A e B).

### 2.1 DEFINIÇÃO DE SÍNDROME CARDIORRENAL

O conceito de síndrome cardiorenal (SCR), em sua origem, refere-se a um estado em que um rim relativamente normal está disfuncionante devido a uma patologia cardíaca e, caso fosse possível corrigí-la, o rim voltaria a funcionar normalmente. (BONGARTZ, 2005). No entanto, até 2008, este termo era utilizado para referir-se a uma série de condições agudas e crônicas em que o órgão, primariamente insuficiente, poderia ser tanto o coração quanto o rim.

### 2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES CARDIORRENAIS

Em 2008, Ronco propôs uma classificação em cinco tipos para SCR, permitindo aos médicos identificar e caracterizar a cronologia das desordens que envolvem o binômio coração/rim. Esta classificação foi, então, adotada pela

conferência de consenso sobre SCR, promovida pela *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), nesse mesmo ano (RONCO, 2010) e será apresentada a seguir:

A Síndrome Cardiorenal Tipo 1, ou Síndrome Cardiorenal Aguda (SCRA), caracteriza-se por uma disfunção cardíaca aguda (edema agudo de pulmão hipertensivo, IC agudizada ou choque cardiogênico) que leva a uma lesão renal aguda.

A Síndrome Cardiorenal Tipo 2, ou Síndrome Cardiorenal Crônica, caracteriza-se por uma disfunção cardíaca crônica (insuficiência cardíaca crônica) que leva a insuficiência renal crônica (IRC).

A Síndrome Cardiorenal Tipo 3, ou Síndrome Renocárdica Aguda, foi definida como uma disfunção renal aguda primária (insuficiência renal aguda, isquemia renal ou glomerulonefrite) que é responsável por uma disfunção cardíaca aguda (insuficiência cardíaca ou arritmias ou isquemia).

A Síndrome Cardiorenal Tipo 4, ou Síndrome Renocárdica Crônica, foi definida como uma condição na qual uma insuficiência renal crônica (IRC) contribui para disfunção miocárdica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e/ou aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Por fim, a Síndrome Cardiorenal Tipo 5, ou Síndrome Cardiorenal Secundária, foi definida pela presença combinada de disfunção cardíaca e renal devida a doenças sistêmicas agudas ou crônicas (diabetes, amiloidose, vasculites, sepse, etc).

Apesar destas definições de consenso, diversos autores ainda preferem utilizar a denominação genérica de piora da função renal (*worsening renal function*) ou injúria renal aguda (*acute kidney injury*), para referirem-se às alterações da função renal no paciente cardiopata.

No presente estudo, será apresentada a avaliação do impacto da Síndrome Cardiorenal Tipo I ou Síndrome Cardiorenal Aguda na insuficiência cardíaca descompensada.

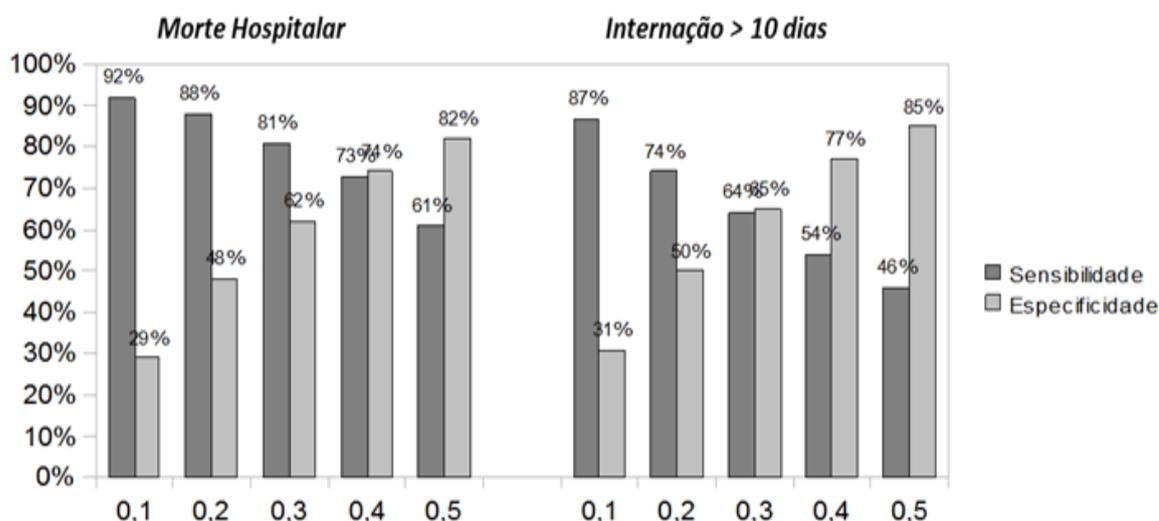
### 2.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME CARDIORRENAL AGUDA

Apesar de estar conceitualmente bem definida desde 2008, não existe na literatura, uma definição consensual acerca dos valores de alteração da função renal

que caracterizam a SCRA. Tampouco encontramos uma definição nas diferentes diretrizes internacionais para o manejo da insuficiência cardíaca.

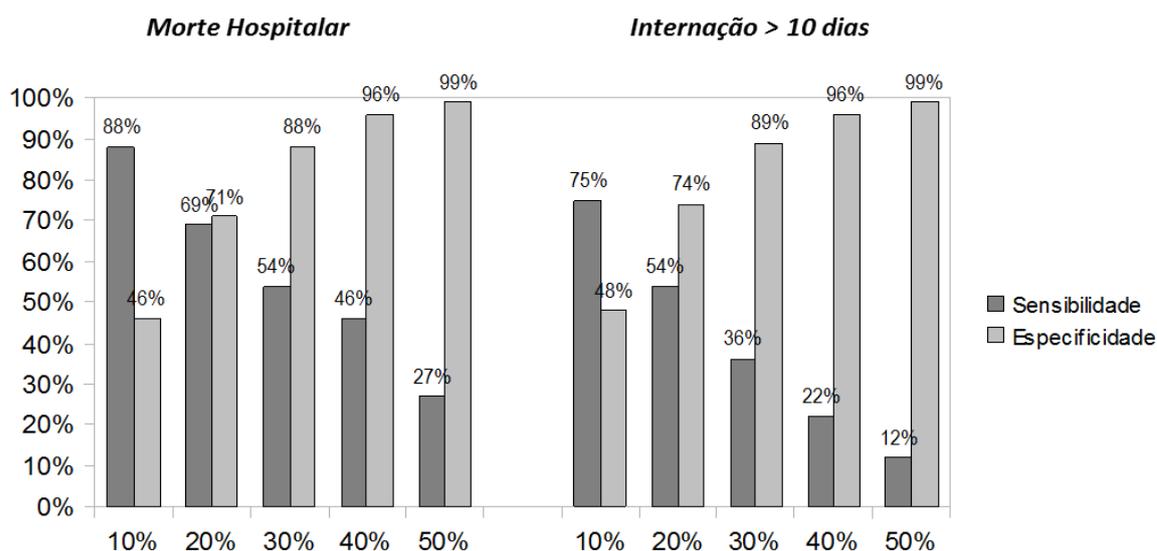
O aumento absoluto da creatinina  $> 0,3$  mg/dL foi escolhido de forma aleatória como desfecho de segurança do estudo ELITE – *Evaluation of Losartan in the Elderly Study* (PITT, 1997). Este valor foi adotado por KRUMHOLZ, em 2000, no primeiro trabalho a avaliar o impacto da piora da função renal em pacientes idosos internados por ICD.

Em 2002, GOTTLIEB demonstrou que, em pacientes admitidos por ICD, aumentos de creatinina, durante a internação, da ordem de 0,1 mg/dL, encontram-se associados a maior mortalidade hospitalar e tempo de internação. Em seu estudo, um aumento  $\geq 0,3$  mg/dL mostrou as melhores sensibilidade (S) e especificidade (E) para prever óbito (S 81% e E 62%) e tempo de internação maior que dez dias (S 64% e E 65%), como podemos observar no gráfico 1. A adição de um critério de creatinina final  $\geq 1,5$  mg/dL aumentou a especificidade.



**Gráfico 1** - Sensibilidade e especificidade de diferentes aumentos absolutos de creatinina como preditores de morte hospitalar ou internação maior que dez dias. (Adaptado de GOTTLIEB, 2002).

Ele também comparou o aumento absoluto da creatinina com o percentual (Gráfico 2) e obteve melhores sensibilidade e especificidade para o aumento absoluto.



**Gráfico 2** - Sensibilidade e especificidade de diferentes aumentos percentuais de creatinina como preditores de morte hospitalar ou internação maior que dez dias. (Adaptado de GOTTLIEB, 2002).

O critério de aumento absoluto da creatinina em 0,3 mg/dL tem sido adotado pela maioria dos autores como ponto de corte para definir a SCRA e passou a ser denominado, por alguns, como definição tradicional ou critério da piora da função renal. No entanto, mesmo entre eles, observa-se alguma divergência quanto a um aumento > 0,3 mg/dL ou  $\geq$  a 0,3 mg/dL (SMITH 2003; GOTTLIEB 2003). Este último ponto de corte foi validado para a população em estudo por SPINETI (2011) com uma sensibilidade de 71,4% e uma especificidade de 65,4% para predição de óbito hospitalar, com uma área sob a curva ROC de 0,703.

A definição tradicional é criticada por diferentes estudiosos que advogam que ela não leva em consideração o grau de disfunção renal prévia do paciente (TESTANI, 2010c). Em substituição ao critério de aumento da creatinina  $\geq$  0,3 mg/dL, eles sugerem o uso de uma das três diferentes classificações propostas por nefrologistas para definição de insuficiência renal aguda.

Estas definições não são específicas para pacientes com IC descompensada, tendo sido desenvolvidas para definição e classificação da insuficiência renal aguda nos mais diferentes cenários clínicos.

A primeira delas, denominada RIFLE, foi proposta em 2004 pela *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*, numa tentativa de uniformizar a definição da insuficiência renal aguda. A denominação RIFLE se refere ao acrônimo *Risk* (risco

de disfunção renal); *Injury* (injúria/lesão para o rim); *Failure* (falência da função renal); *Loss* (perda da função renal) e *End stage renal disease* (doença renal em estágio terminal).

**Quadro 1:** Classificação RIFLE de lesão renal aguda

<b>Estágio</b>	<b>↑ Creatinina</b>	<b>↓ TFG</b>	<b>Débito Urinário</b>
<b>Risk (Risco)</b>	1,5 – 1,9x basal	≥ 25%	< 0,5 ml/Kg/h por 6 h
<b>Injury (Lesão)</b>	2 - 2,9x basal	≥ 50%	< 0,5 ml/Kg/h por 12 h
<b>Failure (Falência)</b>	≥ 3x basal	≥ 75%	< 0,3 ml/Kg/h por 24 h
	ou Cr basal ≥ 4 mg/dL com um aumento de 0,5 mg/dL		ou anúria por 12 h
<b>Loss (Perda)</b>	Insuficiência renal aguda persistente por mais de 4 semanas		
<b>ESRD (Terminal)</b>	Doença renal em estágio terminal		

↑ - aumento; ↓ - redução; TFG – taxa de filtração glomerular; Cr – creatinina; ESRD – end stage renal disease.

A RIFLE estabelece que as três primeiras classes mais sensíveis e referentes a graus de gravidade da disfunção renal são avaliadas por mudanças relativas no valor do nível sérico da creatinina ou na taxa de filtração glomerular (TFG), a partir de um valor basal, e na redução da medida do fluxo urinário calculado por quilo de peso em um tempo específico. Já os dois últimos critérios são mais específicos, possuem caráter evolutivo e são definidos pela duração da perda da função renal. A gravidade da lesão renal aguda é determinada pelo mais comprometido dos três parâmetros: variação relativa no nível sérico de creatinina, TFG, e fluxo urinário.

A segunda classificação foi proposta, em 2007, pela *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*. Esta classificação exclui os estágios de perda e doença renal terminal, assim como os critérios baseados na TFG e inclui, como critérios adicionais, o aumento da creatinina ≥ 0,3 mg/dl para o primeiro estágio e o início de terapia de substituição renal para o terceiro. Com esta mudança ela passa a incluir todos os pacientes com SCRA pela definição tradicional que poderiam não ter sido incluídos no critério RIFLE.

**Quadro 2:** Classificação AKIN de lesão renal aguda

Estágio	↑ Creatinina	Débito Urinário
1	1,5 - 1,9x basal ou $\geq 0,3$ mg/dL	< 0,5 ml/Kg/h por 6 h
2	2 - 2,9x basal	< 0,5 ml/Kg/h por 12 h
3	$\geq 3x$ basal ou Cr basal $\geq 4$ mg/dL com um $\uparrow$ de 0,5 mg/dL ou início de terapia de substituição renal	< 0,3 ml/Kg/h por 24 h ou anúria por 12 h

↑ - aumento; Cr - creatinina.

A terceira classificação foi proposta, em 2012, pelo grupo *Kidney Disease – Improving Global Outcomes* (KDIGO) e traz apenas pequenas alterações à classificação de AKIN incluindo, como critério adicional para o terceiro estágio, a redução da taxa de filtração glomerular para valores inferiores a 35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> em pacientes menores de 18 anos. Ainda no terceiro estágio, ele exclui a necessidade de aumento absoluto mínimo de 0,5 mg/dL para pacientes que atingem creatinina acima de 4 mg/dL.

**Quadro 3:** Classificação KDIGO de lesão renal aguda

Estágio	↑ Creatinina	Débito Urinário
1	1,5 - 1,9x basal ou $\geq 0,3$ mg/dL	< 0,5 ml/Kg/h por 6 h
2	2 - 2,9x basal	< 0,5 ml/Kg/h por 12 h
3	$\geq 3x$ basal ou aumento para valores acima de 4 mg/dL ou início de terapia de substituição renal ou em pacientes < 18 anos - $\downarrow$ TFG para < 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/Kg/h por 24 h ou anúria por 12 h

↑ - aumento; ↓ - redução; TFG - taxa de filtração glomerular.

ROY (2013) comparou o critério tradicional com os três critérios propostos por nefrologistas quanto à predição do desfecho composto: morte, reinternação por insuficiência cardíaca ou início de terapia de substituição renal após 30 dias e um ano de seguimento, após admissão por IC descompensada. O desempenho dos quatro critérios foi semelhante na determinação de eventos adversos em 30 dias (área sobre a curva de 0,72 – 0,76) e um ano (área sob a curva 0,64 – 0,66).

Quando analisados apenas os novos critérios, observa-se um aumento de risco de eventos de acordo com a progressão do estágio, independentemente do critério utilizado. Esta possibilidade de graduação do risco seria uma vantagem das

novas classificações.

Na Tabela 1, estão sumarizadas as diferentes definições utilizadas nos estudos identificados na revisão de literatura (Apêndices A), assim como o número de estudos que empregou cada uma delas e o número total de pacientes avaliados em cada definição.

**Tabela 1** – Diferentes critérios diagnósticos de SCRA encontrados na literatura

Definição	Número de estudos	Pacientes incluídos
<b>Aumento Absoluto da Creatinina</b>		
> 0,3 mg/dL	9	11.097
≥ 0,3 mg/dL	18	59.358
≥ 0,5 mg/dL	2	990
<b>Aumento Proporcional da Creatinina</b>		
≥ 25% ou > 2 mg/dL	1	79
<b>Aumento absoluto e ou proporcional da creatinina</b>		
> 0,3 mg/dL e > 25%	1	1.023
> 0,3 mg/dL e ≥ 25%	2	518
≥ 0,3 mg/dL ou ≥ 25%	1	87
<b>Redução proporcional da Taxa de Filtração Glomerular</b>		
≥ 20 %	4	1.933
> 25%	1	949
≥ 25%	1	358
<b>Critério Misto</b>		
ΔCr > 0,5 mg/dL ou ↓ ≥ 25% da TFG	1	467
<b>Novos Critérios</b>		
RIFLE	2	1.381
AKIN	3	2.736
KDIGO	1	1.005
RIFLE ou AKIN ou KDIGO ou ≥ 0,3 mg/dL	1	637
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>82.618</b>

ΔCr – variação da creatinina; TFG – Taxa de filtração glomerular.

## 2.4 CLASSIFICAÇÃO TEMPORAL DA SCRA

Quando a SCRA é utilizada como marcador para avaliação de prognóstico após a alta hospitalar, ela pode ser classificada em intermitente ou persistente, independente do critério utilizado para a definição de injúria renal aguda.

SCRA intermitente ocorre quando a elevação da creatinina ou a queda da TFG ocorrem de forma transitória durante a internação, voltando a níveis próximos ou inferiores ao basal até o momento da alta hospitalar. SCRA persistente ocorre quando a elevação da creatinina ou a queda na TFG persistem até o momento da alta hospitalar.

ARONSON (2010), LANFEAR (2011) e KRISHNAMOORTHY (2014) demonstraram que a SCRA persistente apresenta pior prognóstico após a alta hospitalar, quando comparada com a SCRA intermitente, como será discutido na seção de prognóstico.

TAKAYA (2014) comparou o valor prognóstico da lesão renal aguda que acontece até o quarto dia da internação (precoce) com aquela que acontece a partir do quinto dia (tardia). Seus dados sugerem que os pacientes com lesão renal tardia apresentam maior mortalidade em doze meses.

## 2.5 FISIOPATOLOGIA DA SCRA

Os mecanismos etiopatogênicos envolvidos na SCRA são pouco conhecidos e, provavelmente, resultam da interação de múltiplos fatores. A ADQI promoveu uma conferência de consenso em novembro de 2012, em Veneza, na Itália com o objetivo de avaliar as evidências acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da SCRA. Os especialistas reunidos classificaram os mecanismos envolvidos em mecanismos hemodinâmicos e não hemodinâmicos (MCCULLOUGH, 2013).

### 2.5.1 Mecanismos hemodinâmicos

#### 2.5.1.1 Baixo débito cardíaco

A redução do débito cardíaco em pacientes com IC aguda ou agudamente descompensada poderia induzir hipoperfusão renal através da ativação neuro-humoral, incluindo o sistema renina-angiotensina aldosterona e sistema nervoso simpático. Esta ativação resultaria em vasoconstrição da arteríola aferente e em

menor grau da eferente, levando à redução do fluxo sanguíneo renal e, conseqüentemente, da pressão de perfusão renal (MCCULLOUGH, 2013).

No entanto, faltam evidências na literatura que corroborem este modelo. A prevalência de pacientes com perfil hemodinâmico frio é baixa na maioria dos registros de ICD, com uma baixa prevalência de hipotensão à admissão. NOHRIA (2008) e MULLENS (2009) não encontraram associação entre índice cardíaco e SCRA em pacientes com monitorização hemodinâmica invasiva através do cateter de artéria pulmonar.

#### 2.5.1.2 Aumento da pressão venosa central

Recentemente, a hipertensão venosa renal secundária à congestão sistêmica grave foi apontada como um importante mecanismo etiopatogênico. NOHRIA (2008), analisando dados do estudo ESCAPE, identificou que a creatinina basal elevada, em pacientes admitidos com ICD, estava associada a uma pressão venosa central (PVC) aumentada. DAMMAN (2009) demonstrou que a PVC correlaciona-se diretamente com a taxa de filtração glomerular (TFG), em pacientes com ICD. MULLENS (2009) avaliou a relação entre SCRA, definida como aumento absoluto da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL, e a PVC na admissão e após tratamento clínico intensivo. Ele observou que pacientes que desenvolveram SCRA tinham maior PVC à admissão ( $18 \pm 7$  mmHg x  $12 \pm 6$  mmHg - p 0.001) e após terapêutica médica intensiva ( $11 \pm 8$  mmHg x  $8 \pm 5$  mmHg - p 0.04). A incidência de SCRA foi menor entre os pacientes que atingiram uma PVC  $< 8$  mmHg, após o tratamento (p  $< 0,01$ ).

Postula-se que, na congestão venosa sistêmica, o aumento da pressão nas veias renais levaria a uma redução significativa do gradiente pressórico entre os sistemas arteriolar e venoso, com conseqüente queda da pressão de filtração glomerular (MONTERA, 2009). O aumento da pressão intersticial renal por sua vez poderia levar à compressão tubular e hipóxia do parênquima com redução adicional da TFG. Esta situação seria agravada, também, pelo aumento da pressão intra-abdominal (PIA), principalmente quando existe ascite associada. Nesta situação, há queda adicional do desempenho cardíaco, determinada por mais dilatação ventricular, aumento dos refluxos atrioventriculares, aumento da tensão parietal e queda do débito cardíaco (NUNEZ, 2015).

MULLENS (2008) demonstrou que a PIA elevada está associada à creatinina admissional mais elevada ( $p < 0,009$ ). Ele demonstrou, ainda, uma forte correlação entre a redução da PIA e uma melhora da função renal em pacientes com PIA elevada à admissão ( $r < 0,77$ ,  $p < 0,001$ ).

### 2.5.2 Mecanismos não hemodinâmicos

A diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo aumenta a liberação de neurohormônios, através da ativação de barorreceptores arteriais. Estes neurohormônios ativam mecanismos inicialmente compensatórios com o objetivo de corrigir e restaurar a perfusão dos órgãos.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do sistema nervoso simpático, da endotelina e do hormônio antidiurético promovem a retenção de líquido. Estes sistemas vasoconstritores e anti-natriuréticos são equilibrados pela ativação de mecanismos contrarreguladores, vasodilatadores e natriuréticos, como os peptídeos natriuréticos, as prostaglandinas, a bradicinina e o óxido nítrico. Em condições fisiológicas estas vias neurohormonais funcionariam no sentido de preservar o volume e o tônus vascular, otimizando o débito cardíaco e a perfusão dos diversos órgãos.

Contudo, na insuficiência cardíaca, estes mecanismos promovem a perpetuação de um ciclo vicioso que, em última instância, resulta em hipóxia renal crônica, inflamação e stress oxidativo, o que induz lesão funcional e estrutural a nível cardíaco e renal independentemente de aterosclerose, hipertensão arterial ou diabetes mellitus (CASTRO, 2010).

## 2.6 INCIDÊNCIA DA SCRA

A incidência de SCRA apresenta uma grande variabilidade entre os diferentes estudos, situando-se entre 9,8 e 73 %, quando avaliada em qualquer momento da internação e entre 8,35 e 32,6 %, quando avaliada na sua forma persistente, (Ver Gráficos 3 e 4).

Esta ampla variação não pode ser atribuída somente aos diferentes critérios

diagnósticos empregados, pois importantes diferenças persistem mesmo ao comparar-se as incidências de SCRA estratificadas por critério diagnóstico.

Diversas justificativas podem ser apontadas para estas diferenças como: os diferentes critérios de inclusão e exclusão aplicados pelos estudos, o tamanho amostral de cada um deles, além das diferenças clínicas das populações estudadas.

SANI (2014) encontrou a menor incidência de SCRA utilizando o critério de  $\Delta Cr \geq 0,3$  mg/dL. Este estudo foi conduzido na África Subsaariana, sendo a população estudada muito diferente daquela dos continentes americano e europeu. Trata-se de uma população mais jovem com menor prevalência de cardiopatia isquêmica e maior prevalência de cardiopatia hipertensiva.

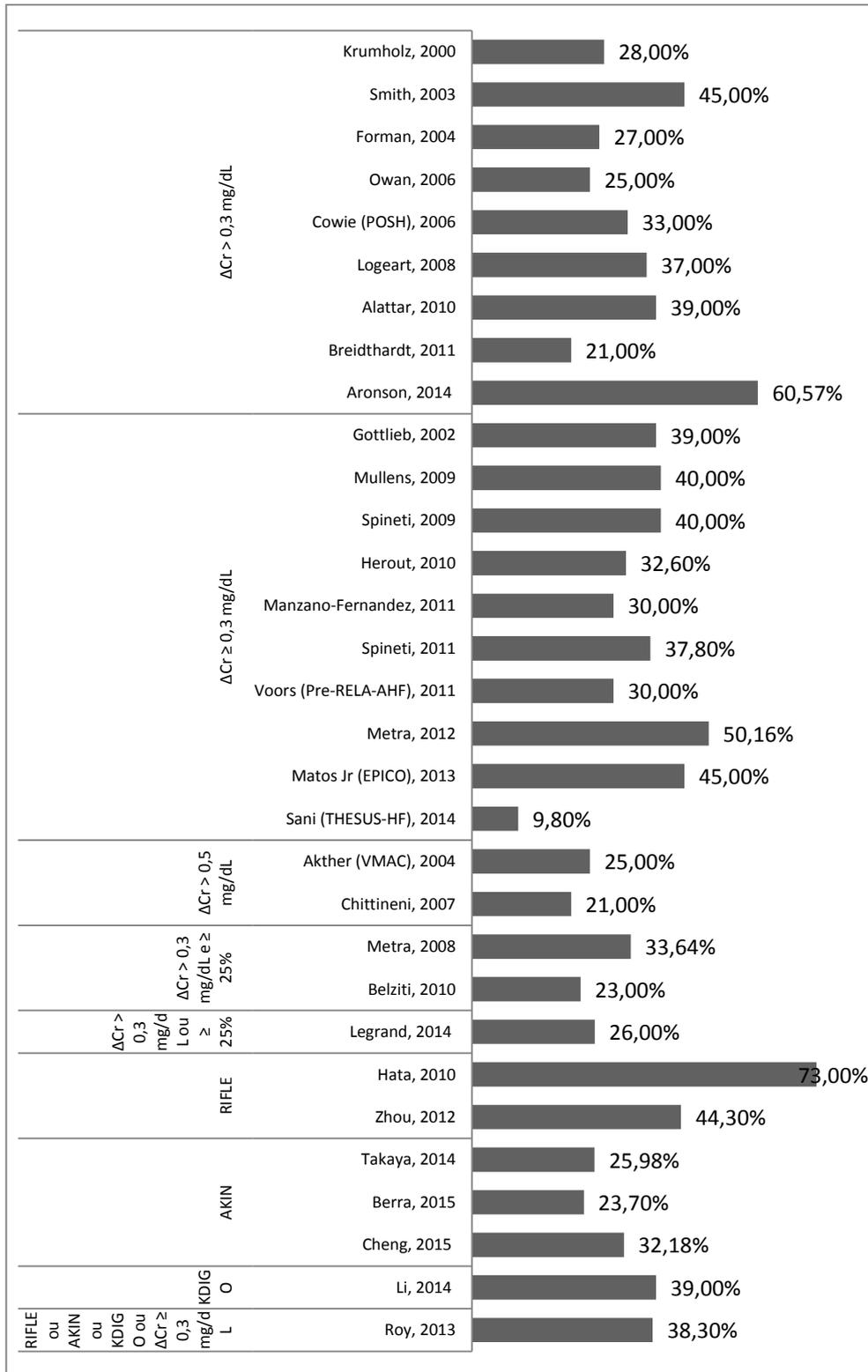
KRUMHOLZ (2000), GOTTLIEB (2002) e FORMAN (2004), por sua vez, avaliaram a SCRA em pacientes acima de 65 anos, beneficiários do *Medicare*<sup>1</sup> nos EUA. MULLENS (2009) avaliou apenas pacientes admitidos em unidade cardiointensiva que apresentavam, portanto, perfil de maior gravidade.

HATA (2010) observou a maior incidência de SCRA entre todos os estudos. Esta elevada incidência pode ser atribuída a uma diferença no critério diagnóstico utilizado para definição de SCRA. Neste estudo, a presença de SCRA foi diagnosticada através da diferença entre a maior e a menor dosagem de creatinina durante a internação e não através da diferença entre a maior creatinina e a creatinina de admissão, como é usualmente avaliado.

OWAN (2006) analisou uma série histórica de internações por ICD na Mayo Clinic de 1987 a 2002 e observou que a incidência de SCRA tem permanecido estável quando comparados os quatro quadriênios analisados. KRUMHOLZ (2000), FORMAN (2004), COWIE (2006), LOGEART (2008), MULLENS (2009) e SWEILEH (2009) identificaram que o tempo para desenvolvimento da SCRA varia de um a sete dias, após à admissão.

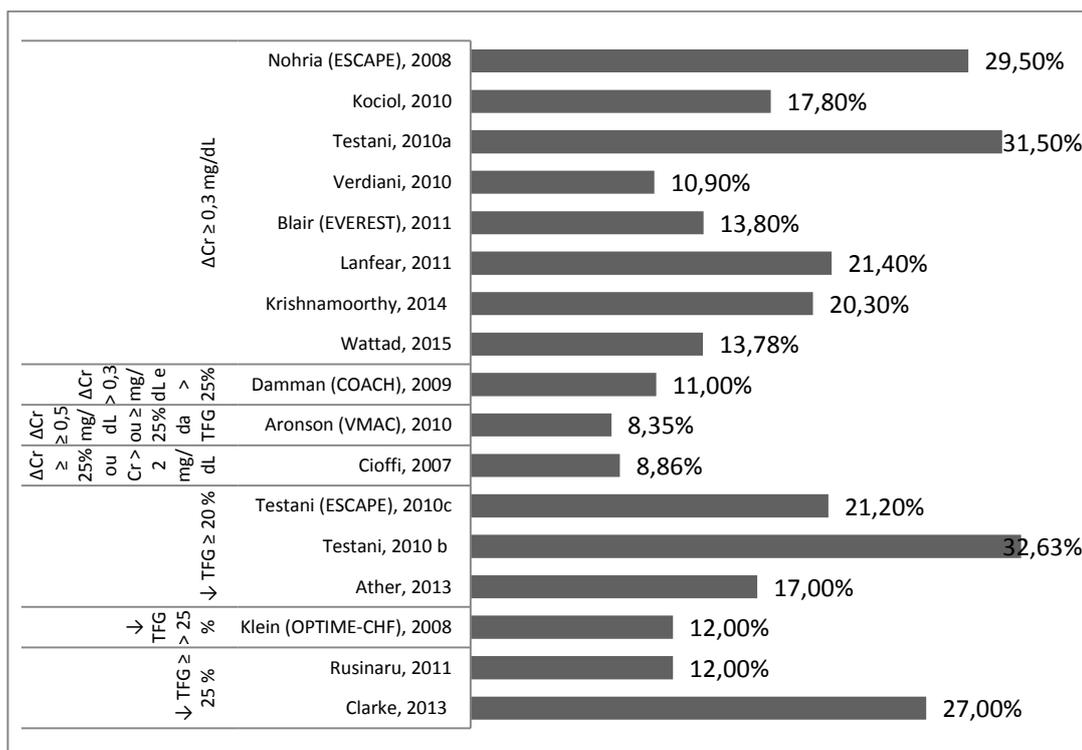
---

<sup>1</sup> *Medicare* é o programa de seguro de saúde dos Estados Unidos da América para pessoas com 65 anos de idade ou mais.



ΔCr – variação da creatinina.

**Gráfico 3** - Incidência de SCRA em qualquer momento da internação de acordo com o critério diagnóstico utilizado.



$\Delta$  – variação da creatinina; Cr – creatinina; TFG – Taxa de filtração glomerular.

**Gráfico 4** - Incidência de SCRA persistente de acordo com o critério diagnóstico utilizado.

## 2.7 FATORES DE RISCO PARA SCRA

Dentre os trabalhos selecionados para esta revisão da literatura sobre SCRA, 26 apresentavam como objetivo primário ou secundário a identificação dos preditores de SCRA durante uma internação por ICD (Apêndice A). Foram identificados 23 preditores distintos, que podem ser observados na Tabela 2.

O preditor mais frequentemente associado à SCRA é a presença de disfunção renal prévia à internação, descrito em 24 trabalhos (92,3%), seja como história de insuficiência renal crônica (IRC) (MULLENS, 2009; VERDIANI, 2010), creatinina basal alterada (COWIE, 2006; MULLENS, 2009) ou taxa de filtração glomerular (TFG) admissional < 60 ml/min (BELZITI, 2010).

Outras associações frequentemente descritas são: a presença de diabetes mellitus (50%), hipertensão arterial (38,5%) uso prévio de diurético (38,5%) e anemia (23%).

Tabela 2 - Preditores de Síndrome Cardiorenal à admissão

Autor	Ano	IRC	DM	HA	Diurético	Hb	Vasculopatia	NVHA	Idade	Congestão	Hipotensão	Na	FE	♀	Antag.	aldosterona	FC	Ritmo sinusal	FA	1º	internação	Negro	K	FSP	Hemoconcentração	Ht	à	admissão	Resistência	diurético	Albumina	<	3	g/dL			
Krumholz	2000	X						X																													
Forman	2004	X	X	X	X																																
Cowie	2006	X	X	X				X																													
Owan	2006	X	X	X	X	X																															
Chittineni	2007	X	X	X							X																										
Logeart	2008	X	X	X	X	X																															
Metra	2008	X			X																																
Mullens	2009	X			X																																
Spinetti	2009				X																																
Belziti	2010	X						X																													
Hata	2010	X						X																													
Herout	2010	X			X																																
Kociol	2010	X	X	X	X	X																															
Testani a	2010	X			X																																
Testani b	2010	X	X	X	X	X																															
Testani c	2010	X	X	X	X	X																															
Testani d	2010	X	X	X	X	X																															
Verdiani	2011	X			X																																
Breidhardt	2011	X			X																																
Davila	2011																																				
Rusinaru	2011	X			X																																
Spinetti	2011				X																																
Voors	2011	X			X																																
Zhou	2012	X	X	X																																	
Ather	2013	X																																			
Clarke	2013																																				
Aronson	2013																																				
Roy	2013	X	X	X																																	
Cheng	2015	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Total	24	13	10	10	6	4	4	3	3	3	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	

IRC - insuficiência renal crônica; DM - Diabetes mellitus; HA - hipertensão arterial sistêmica; Hb - hemoglobina; NVHA - Classe funcional da New York Heart Association; Na - sódio; FE - fração de ejeção; ♀ - sexo feminino; Antag. - antagonista; FC - frequência cardíaca; FA - fibrilação atrial; K - potássio; FSP - função sistólica do ventrículo esquerdo preservada; Ht - hematócrito.

## 2.8 BIOMARCADORES E SCRA

A SCRA é tradicionalmente diagnosticada através da variação absoluta ou relativa nos níveis de creatinina. No entanto, a creatinina apresenta uma série de limitações como marcador da função renal, especialmente em pacientes com ICD. Seu nível sérico é influenciado por fatores externos como sexo, idade, cor da pele, peso e massa muscular. Ela subestima a função renal em mulheres, pessoas idosas ou com baixo peso. Sua variação superestima o dano renal em indivíduos com disfunção renal prévia. Outra importante limitação deve-se ao fato da creatinina elevar-se somente após 24 h de um dano renal, sendo considerada um “marcador lento” de injúria renal aguda (NUNEZ, 2015).

A ureia, amplamente utilizada na avaliação da função renal, também possui inúmeras limitações na avaliação de dano renal agudo em pacientes com ICD. Este marcador é substancialmente influenciado pela ativação neuro-humoral, ingestão proteica e processos catabólicos. Estas limitações têm impulsionado a busca de novos biomarcadores, mais acurados para a avaliação da disfunção renal na IC.

Mais de 20 biomarcadores de injúria renal aguda (IRA) foram estudados em diversos cenários clínicos como na sepse, cirurgia cardíaca, insuficiência cardíaca dentre outros. Um biomarcador ideal de IRA deveria ser facilmente mensurável, sem interferência de outras variáveis biológicas, e ser capaz tanto de detectar precocemente uma lesão renal quanto de estratificar seu risco (PERES 2013).

Dentre os biomarcadores emergentes mais estudados na ICD estão: cistatina C, Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), Molécula de Injúria Renal (KIM-1), N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) e fibrinogênio urinário. Estes novos marcadores podem ser didaticamente divididos em: marcadores de dano glomerular e marcadores de lesão tubular:

### 2.8.1 Biomarcadores de dano glomerular

#### 2.8.1.1 Cistatina C

A cistatina C é um peptídeo de 122 aminoácidos com baixo peso molecular

(13,36 Kda), da família dos inibidores de protease da cisteína. Ela é produzida de forma constante pela maioria das células nucleadas e sua síntese não é influenciada por processos inflamatórios, pela massa muscular ou pelo sexo do indivíduo.

Devido ao seu baixo peso molecular e à carga positiva, a cistatina C é livremente filtrada pelo glomérulo renal e, então, reabsorvida e metabolizada no túbulo renal proximal, não ocorrendo secreção renal ou extra-renal. Logo, a determinação da cistatina C sérica reflete, exclusivamente, a filtração glomerular e seu aumento no soro significa uma redução dessa taxa de filtração.

LASSUS (2010) e TANG (2015) avaliaram o impacto da elevação da cistatina C  $> 0,3$  mg/L em um intervalo de 48 h após à admissão. O primeiro autor analisou uma coorte de 292 pacientes internados por ICD e encontrou uma boa correlação entre creatinina basal e cistatina ( $r$  0,76) e variação de creatinina em 48 h e variação de cistatina ( $r$  0,77). Foi descrita uma incidência de 16% no aumento de cistatina  $> 0,3$  mg/L que esteve associado a um maior tempo de duração da internação, maior mortalidade hospitalar e maior mortalidade em 90 dias.

TANG (2015) analisou o papel da cistatina C em 811 pacientes incluídos em um subestudo do ensaio clínico *Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure* (ASCEND-HF). Ele descreve uma associação entre níveis basais de cistatina e eventos adversos em 30 dias. No entanto, a  $\Delta$  cistatina C no período de 48 horas não foi capaz de prever eventos adversos.

DUPONT (2014) avaliou a correlação entre cistatina C e creatinina e entre a variação destes marcadores em 72 h após a admissão em 121 pacientes admitidos por ICD. Ele descreve uma correlação forte entre os níveis de creatinina e cistatina C basais e em 72 horas ( $r$  0,81 e 0,79 respectivamente). Já a correlação entre a  $\Delta$  Cr  $\geq 0,3$  mg/dL e  $\Delta$  cistatina C  $\geq 0,3$  mg/L foi moderada ( $r$  0,43). O pequeno número de pacientes com piora da função renal (15) pode ter contribuído para este resultado.

VERBRUGGE (2014) encontrou resultados semelhantes a DUPONT (2014) em um estudo com 50 pacientes internados com ICD e FE  $\leq 45\%$ . Ele descreve uma boa correlação entre os níveis basal e em 72 h de creatinina e cistatina C, no entanto, houve grande diferença entre incidência de SCRA avaliada pela  $\Delta$  Cr (26%) e  $\Delta$  cistatina C (46%).

## 2.8.2 Biomarcadores de Dano Tubular

### 2.8.2.1 Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL)

A NGAL é uma glicoproteína de 178 aminoácidos que pertence à superfamília das lipocalinas. Ela é expressada pelos neutrófilos e por certos epitélios, como os túbulos renais. Ela é filtrada livremente pelo glomérulo e posteriormente reabsorvida pelas células do túbulo proximal. Seus níveis séricos e urinários basais são muito baixos, elevando-se em diversos cenários clínicos como a ICD, inflamação sistêmica, câncer e aterosclerose.

AGHEL (2010) demonstrou que NGAL sérica  $\geq 140$  ng/mL à admissão é capaz de prever o desenvolvimento de SCRA com uma sensibilidade de 86% e especificidade de 64%. O mesmo foi demonstrado por PALAZZUOLI (2014) que encontrou uma sensibilidade de 92 % e especificidade de 71 % para um nível de corte de 134 ng/mL. MORTARA (2013), por sua vez, não encontrou associação entre a dosagem de NGAL sérica à admissão e SCRA. Já a variação de NGAL nos primeiros dias de internação apresentou uma boa correlação com o desenvolvimento de SCRA (R 0,91).

COLLINS (2012) descreveu a associação entre a dosagem de NGAL urinária após 12 – 24 h de admissão e o desenvolvimento de SCRA em 72 a 96 h após admissão, de acordo com o critério RIFLE, obtendo uma área sob a curva ROC de 0,71.

A NGAL sérica e urinária admissionais também estiveram associadas de forma independente ao desfecho morte ou reinternação em 30 dias após a alta de acordo com os resultados de MAISEL (2011) e COLLINS (2012), respectivamente.

### 2.8.2.2 Molécula de Injúria Renal – 1 (KIM-1)

A KIM-1 humana é uma glicoproteína transmembrana do tipo um, com um domínio de imunoglobulina e mucina que não é detectável em tecido renal normal ou na urina, mas é expresso em níveis muito elevados em células desdiferenciadas do epitélio tubular proximal renal após lesão isquêmica ou tóxica.

Há um número de características que poderiam torná-la um atraente

biomarcador de lesão renal, tais como: ausência de expressão KIM-1 no rim normal, o aumento da sua expressão após um insulto isquêmico agudo e sua persistência nas células do epitélio tubular até sua recuperação completa (PERES, 2013).

#### 2.8.2.3 N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG)

A NAG é uma enzima lisossômica encontrada predominantemente em túbulos proximais, de modo que o aumento da atividade desta enzima na urina sugere lesão de células tubulares, servindo como um marcador urinário específico. Devido a seu elevado peso molecular, a filtração da enzima é impedida nos glomérulos. No decurso da doença renal ativa, níveis de NAG permanecem persistentemente elevados. O aumento na atividade urinária da NAG indica danos nas células tubulares, embora também possa refletir o aumento da atividade lisossomal sem danos celulares.

O aumento da excreção urinária de NAG foi relatado na doença renal aguda de várias etiologias: ICD, induzida por agentes tóxicos, após a cirurgia cardíaca e após transplante renal. No entanto, seu uso permanece limitado pelo fato de que sua excreção urinária também se encontra elevada em doenças crônicas como a nefropatia diabética, hipertireoidismo e doenças reumáticas (PERES, 2013).

#### 2.8.2.4 Fibrinogênio urinário

HOFFMANN (2012) demonstrou que a excreção de fibrinogênio na urina está aumentada após lesões por isquemia e reperfusão renal em cobaias e em humanos que evoluíram com disfunção renal aguda após cirurgia de correção de aneurisma abdominal.

#### 2.8.3 Associação entre novos biomarcadores, SCRA e óbito

LEGRAND (2014) não foi capaz de demonstrar associação entre cistatina urinária, NGAL sérico, KIM-1, NAG ou fibrinogênio urinário e os desfechos de desenvolvimento de SCRA e óbito em uma população de 87 pacientes admitidos

com ICD em um serviço de emergência.

No entanto, ao analisar seus resultados, observa-se que as concentrações de NGAL e KIM-1 foram bem mais elevadas nos pacientes que desenvolveram SCRA. A falta de significância estatística poderia ser atribuída à pequena amostra do estudo o que pode ter comprometido o seu poder.

## 2.9 PROGNÓSTICO DA SCRA

O impacto da SCRA na ICD será dividido, de forma didática, em: impacto no tempo de internação hospitalar, nos custos hospitalares, na mortalidade hospitalar e na evolução após a alta hospitalar.

### 2.9.1 Impacto no tempo de internação hospitalar

Foram identificados 20 estudos que avaliaram o impacto da SCRA no tempo de internação hospitalar, utilizando oito definições distintas( Ver Tabela 3). A média/mediana do tempo de internação total variou consideravelmente entre os trabalhos (4 – 15 dias). A diferença da média/mediana do tempo de internação entre os paciente com e sem SCRA variou de um a sete dias.

Entre os 20 estudos analisados, apenas três (BREIDTHARDT, 2011; VERDIANI, 2010 e LI, 2014) não demonstraram uma associação entre SCRA e tempo de internação hospitalar.

**Tabela 3 – Impacto da SCRA no tempo de internação hospitalar**

Autor	Ano	Definição SCRA	Tempo de Internação (dias)			p-valor
			Total	com SCRA	sem SCRA	
KRUMHOLZ	2000		7,55 +/- 4,5	9,14 +/- 6,01	6,93 +/- 3,92	< 0,0001
LOGEART	2008	$\Delta Cr > 0,3$ mg/dL	ni	15,3 +/- 6,6	12,1 +/- 6,6	< 0,0001
BREIDTHARDT	2011		13 (7-9)	15 (8-23)	14 (9-20)	0,42
HEROUT	2010		6,2 +/- 6,0	8,2 +/- 6,8	5,7 +/- 5,5	< 0,05
KOCIOL/PATEL	2010		ni	6,3 +/- 4,8	5,6 +/- 4,7	<0,001
TESTANI A	2010		5,3 +/- 2,1	5,8 +/- 2,1	5,0 +/- 2,0	< 0,001
VERDIANI	2010	$\Delta Cr \geq 0,3$ mg/dL	8,8 +/- 4,8	8,5 +/- 4,3	8,9 +/- 4,9	0,64
LANFEAR	2011		4 (2-6)	5 (4-8)	3 (2-5)	< 0,05
SPINETI	2011		15	17 (12-28)	13 (8-19)	<0,001
VOORS	2011		ni	10 +/- 10,5	8 +/- 10	0,05
MATOS JR	2013		ni	23 +/- 16	17 +/- 17	< 0,01
AKTHER	2004	$\Delta Cr > 0,5$ mg/dL	ni	11,8 +/- 9,1	8,3 +/- 7,1	< 0,001
CHITTINENI	2007		ni	9,23 +/- 3,1	6,6 +/- 3	<0,0001
METRA	2008	$\Delta Cr > 0,3$ mg/dL e $\Delta Cr \geq 25\%$	13 +/- 11	17 +/- 14	10 +/- 8	< 0,0001
TESTANI B	2010		5,3 +/- 2,1	5,7 +/- 2,1	5,1 +/- 2,0	< 0,001
TESTANI C	2010	$\downarrow$ TFG $\geq 20\%$	5 (3-7)	ni	OR 1,1(1,1-1,3)	<0,001
ATHER	2013		5	8 (5-14)	5 (3-8)	<0,001
HATA	2010	RIFLE	ni	8,8 +/- 15,4	5,0 +/- 2,8	ni
LI	2014	KDIGO	ni	12 (7-21)	12 (8-20)	n/s
ROY	2013	RIFLE ou AKIN ou KDIGO ou $\Delta Cr \geq 0,3$ mg/dL	10 +/- 10	14 +/- 12	9 +/- 7	< 0,001

SCRA – síndrome cardiorrenal aguda;  $\Delta Cr$  – variação da creatinina; TFG – taxa de filtração glomerular; ni- não informado; n/s – não significativo .

### 2.9.2 Impacto nos custos hospitalares

KRUMHOLZ (2000), HEROUT (2010) e KOCIOL (2010) avaliaram o impacto da SCRA nos custos hospitalares de beneficiários do *Medicare*, em uma primeira internação. Os dois primeiros autores encontraram um aumento significativo na média/mediana dos custos de internação (Ver Tabela 4).

A falta de associação entre SCRA e custos hospitalares, observada por KOCIOL (2010) poderia ser justificada pelos diferentes critérios de inclusão destes estudos. O autor limitou seu estudo a pacientes admitidos com IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). Krumholz e Herout não selecionaram os pacientes de acordo com o modelo fisiopatológico da IC. Entre os pacientes estudados por

Krumholz 29% apresentavam fração de ejeção (FE) < 40%. KOCIOŁ (2010) diferenciou-se dos demais por apresentar a menor incidência de SCRA entre os três (17,8%).

**Tabela 4** – Impacto da SCRA nos custos hospitalares

Autor	Ano	Custo em U\$		p-valor
		com SCRA	sem SCRA	
<b>KRUMHOLZ</b>	2000	8.085 (5.665)	6.327 (4.874)	< 0,0001
<b>HEROUT</b>	2010	10.977 (671 – 212.819)	7.820 (697 – 269.797)	< 0,001
<b>KOCIOŁ</b>	2010	14.829 (22.931)	14.957 (24.624)	n/s

U\$ - dólares americanos; SCRA – síndrome cardiorenal aguda; n/s – não significativo.

### 2.9.3 Impacto na mortalidade hospitalar

Quatorze trabalhos avaliaram a associação entre SCRA e mortalidade hospitalar. Todos demonstraram uma maior mortalidade entre os pacientes com SCRA, independente do critério diagnóstico empregado (Ver Tabela 5).

**Tabela 5** – Impacto da SCRA na mortalidade hospitalar

Autor	Ano	Definição SCRA	Mortalidade Hospitalar			OR	IC 95%	p-valor
			Total	com SCRA	sem SCRA			
<b>KRUMHOLZ</b>	2000		4%	7,00%	3,00%	2,72	1,62 - 4,58	ni
<b>FORMAN</b>	2004	$\Delta Cr > 0,3$ mg/dL	2,59%	6,96%	0,96%	7,74	3,21 - 18,62	ni
<b>COWIE</b>	2006		5,01%	12,30%	1,50%	9,20	2,6 - 33,5	0,002
<b>BREIDTHARDT</b>	2011		9%	17,00%	6,00%	ni	ni	< 0,01
<b>HEROUT</b>	2010		5,20%	9,90%	3,10%	3,43	1,80 - 6,56	< 0,0001
<b>LANFEAR</b>	2011	$\Delta Cr \geq 0,3$ mg/dL	2,80%	ni	ni	2,80	1,73 - 4,52	ni
<b>SPINETI</b>	2011		7,50%	14,10%	3,50%	4,52	1,03 - 10,1	< 0,0001
<b>MATOS JR</b>	2013		ni	15,00%	6,00%	ni	ni	0,13%
<b>CHITTINENI</b>	2007	$\Delta Cr > 0,5$ mg/dL	ni	9,30%	4,20%	ni	ni	0,049
<b>BELZITI</b>	2010	$\Delta Cr > 0,3$ mg/dL e $\geq 25\%$	10%	15,20%	8,30%	ni	ni	ni
<b>LEGRAND</b>	2014	$\Delta Cr > 0,3$ mg/dL ou $\geq 25\%$	9,20%	23,07%	2,63%	ni	ni	ni
<b>HATA</b>	2010	RIFLE	7,97%	10,50%	1,00%	ni	ni	ni
<b>LI</b>	2014	KDIGO	13,50%	23,50%	ni	3,22	2,24 - 4,62	< 0,001
<b>CHENG</b>	2015	AKIN	ni	16,50%	1,90%	ni	ni	< 0,01

SCRA – síndrome cardiorenal aguda;  $\Delta Cr$  – variação da creatinina; ni – não informado.

## 2.9.4 Impacto na evolução após a alta hospitalar

### 2.9.4.1 Mortalidade após a alta hospitalar

DAMMAN (2007 e 2014) realizou duas metanálises para avaliar a associação entre SCRA e mortalidade em pacientes com ICD. Na metanálise de 2007 ele identificou oito estudos que avaliaram o prognóstico da piora da função renal em pacientes com IC aguda ou crônica, incluindo um total 18.634 pacientes. Para permitir a comparação entre estudos com definições distintas de SCRA, ele definiu esta síndrome como um aumento absoluto na creatinina  $\geq 0,2$  mg/dL e dividiu os pacientes com SCRA em três classes, de acordo com o aumento da creatinina: classe I – aumento entre 0,2 e 0,3 mg/dL; classe II – aumento entre 0,3 e 0,5 mg/dL e classe III – aumento  $> 0,5$  mg/dL.

Entre os desfechos, ele avaliou a mortalidade por todas as causas em seis meses após admissão, encontrando uma mortalidade de 43% no grupo com SCRA e 36% no grupo sem SCRA (OR 1,62, IC 95% 1,45 – 1,82  $p < 0,001$ ). Esta associação manteve-se quando analisados apenas os cinco estudos que incluíram pacientes com ICD (OR 1,61, IC 95% 1,35 – 1,93).

Ele demonstrou, ainda, que a associação com a mortalidade foi tanto maior quanto maior a classe de SCRA. Em uma análise secundária, ele demonstrou que associação entre SCRA e mortalidade declina ao longo do tempo entre o período intrahospitalar e seis meses.

Na metanálise de 2014, DAMMAN analisou 23 estudos que avaliaram o prognóstico da SCRA e incluíram um total de 38.603 pacientes. 22,5% dos pacientes apresentaram SCRA de acordo com a definição individual de cada estudo. O tempo médio de seguimento foi de 418 +/- 594 dias. A mortalidade bruta foi de 38,8 % entre os pacientes com SCRA e 36% entre os pacientes sem SCRA (OR 1,75, IC 95% 1,47 – 2,08,  $p < 0,0001$ ) (Ver Tabela 6).

Ele descreve ainda um impacto prognóstico menor ao excluir os quatro estudos que consideraram apenas a mortalidade hospitalar, assim como ao analisar apenas os 14 estudos que utilizaram como definição de SCRA um aumento absoluto na creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL.

Tabela 6 - Estudos incluídos na metanálise de DAMAN (2014)

Autor	Ano	Tempo de seguimento médio (dias)	Critério Diagnóstico	com SCRA		sem SCRA		IC 95%		
				Eventos	Total	Eventos	Total	OR	Inferior	Superior
HATA	2010	intra-hospitalar	↑ Cr > 1,5x	29	275	1	101	11,79	1,58	87,72
BELZITI	2010	intra-hospitalar	Δ Cr > 0,3 mg/dL e ≥ 25%	12	46	25	154	1,82	0,83	3,99
AKTHER	2004	intra-hospitalar	Δ Cr > 0,5 mg/dL	45	119	68	361	2,62	1,66	4,13
CHITTIENI	2007			11	16	12	63	9,35	2,73	31,99
KRUMHOLZ	2000	30		119	469	235	1212	1,41	1,10	1,82
SMITH	2003	180		35	185	27	227	1,73	1,00	2,98
FORMAN	2004	180	Δ Cr > 0,3 mg/dL	19	273	7	731	7,74	3,21	18,62
OWAN	2006	180		1.095	1.419	3.215	4.633	1,49	1,30	1,71
BREIDHARDT	2011	500		49	136	171	521	1,15	0,78	1,71
COWIE	2006	1752		26	98	35	201	1,71	0,96	3,05
*KOCIOŁ	2010	30		1.261	3.581	5.601	16.482	1,06	0,98	1,14
HEROUT	2010	180		25	252	16	515	3,43	1,80	6,56
*LANFEAR	2011	180		467	887	771	1.578	1,16	0,99	1,37
TESTANI	2010	365	Δ Cr ≥ 0,3 mg/dL	21	85	55	316	1,56	0,88	2,76
MANZANO-FERNADEZ	2011	365		20	66	42	154	1,16	0,62	2,18
*VERDIANI	2010	416		8	43	63	351	1,04	0,46	2,36
METRA	2008	480		28	107	25	211	2,64	1,45	4,81
VOORS	2011	767		11	68	7	157	4,14	1,53	11,19
*CIOFFI	2007	330	Δ Cr ≥ 25% ou Cr > 2 mg/dL	10	107	17	402	2,33	1,04	5,26
*TESTANI (ESCAPE)	2010	365	↓ TFG ≥ 20 %	15	324	14	669	2,27	1,08	4,76
*ATHER	2012	365		22	60	86	298	1,43	0,80	2,55
*RUSINARU	2011	2555	↓ TFG ≥ 25 %	30	43	202	315	1,29	0,65	2,57
LASSUS	2010	365	Δ Cistatina C > 0,3 mg/dL	18	46	67	246	1,72	0,89	3,31
<b>Total</b>		<b>418</b>		<b>3.376</b>	<b>8.705</b>	<b>10.762</b>	<b>29.898</b>	<b>1,75</b>	<b>1,47</b>	<b>2,08</b>

(\*)SCRA persistente; SCRA - síndrome cardiorenal aguda; IC - intervalo de confiança; OR - razão de chances; Cr - creatinina; Δ - variação; TFG - taxa de filtração glomerular.

Uma análise de metaregressão demonstrou que tamanho amostral e hemoglobina de admissão tenderam a influenciar a relação entre SCRA e mortalidade. O risco de morte associado à SCRA foi menor em grandes estudos e em estudos com menor nível de hemoglobina.

Nesta metanálise, DAMMAN não buscou uniformizar a definição de SCRA, nem estratificá-la como no seu trabalho anterior. Ele não considerou as diferenças entre SCRA intermitente e persistente. Ao analisar individualmente os estudos

incluídos observa-se que um único estudo (KOCIOL, 2010) respondeu por mais da metade dos pacientes incluídos na metanálise. Dos 23 trabalhos incluídos onze demonstraram associação entre SCRA e mortalidade e doze não demonstraram. O tempo de seguimento após a alta dos pacientes variou de zero a 2.555 dias.

A revisão da literatura identificou outros doze trabalhos que estudaram a associação da SCRA com a mortalidade após a alta hospitalar e que não foram incluídos na metanálise de DAMAN (2014). Seis demonstraram associação entre SCRA e mortalidade após a alta hospitalar. Dentre estes seis, três avaliaram a associação entre mortalidade após a alta hospitalar e SCRA em qualquer momento da internação e três entre mortalidade após a alta hospitalar e SCRA persistente.

**Tabela 7** - Estudos de mortalidade após a alta hospitalar não incluídos na metanálise de DAMAN (2014)

Autor	Ano	Tempo de seguimento médio (dias)	Critério Diagnóstico	Mortalidade após alta (%)			IC 95%		p-valor	
				Total	com SCRA	sem SCRA	OR	Inferior		Superior
LOGEART	2008	180	$\Delta$ Cr > 0,3 mg/dL	ni	ni	ni	ni	ni	ni	0,140
*TESTANI A	2010	30		18,95%	24,71%	17,41%	1,56	0,88	2,76	n/s
*KRISHNAMOORTHY	2014	90		17,93%	16,53%	23,50%	1,73	1,57	1,91	< 0,001
*NOHRIA	2008	180		ni	ni	ni	1,31	0,81	2,10	0,270
SANI	2014	180	$\Delta$ Cr $\geq$ 0,3 mg/dL				1,92	1,08	3,38	0,025
*BLAIR	2011	297		ni	ni	ni	1,21	0,94	1,57	n/s
*WATTAD	2015	450		42,90%	ni	ni	1,26	0,99	1,60	0,060
METRA	2012	797		13,10%	ni	ni	ni	ni	ni	n/s
*ARONSON	2010	180	$\Delta$ Cr $\geq$ 0,5 mg/dL	22,26%	46,10%	17,64%	3,2	2,10	5,00	< 0,001
*DAMMAN	2009	180	$\Delta$ Cr > 0,3 mg/dL e $\Delta$ Cr > 25%	12,80%	ni	ni	1,73	1,16	2,60	<0,010
BERRA	2015	365	AKIN	29,70%	ni	ni	1,43	1,20	1,71	< 0,001
ROY	2013	360	RIFLE ou AKIN ou KDIGO ou $\Delta$ Cr $\geq$ 0,3 mg/dL	8,20%	12,60%	5,40%	ni	ni	ni	ni

SCRA - síndrome cardiorenal aguda; IC - intervalo de confiança; OR - razão de chances; Cr - creatinina;  $\Delta$  - variação; ni - não informado; n/s - não significativo.

#### 2.9.4.2 Reinternação por ICD

Dez estudos avaliaram a associação entre SCRA e reinternação por ICD, empregando quatro diferentes critérios diagnósticos para SCRA. Apenas KOCIOL (2010) e BELZITI (2010) demonstraram esta associação. Ao analisar-se os números apresentados observa-se que a diferença encontrada por KOCIOL (21,8% x 20,6%)

embora estatisticamente significativa não é clinicamente relevante. Esses dados podem ser observados na Tabela 8.

**Tabela 8** – Impacto da SCRA na reinternação por ICD

Autor	Ano	Tempo de seguimento médio (dias)	Critério Diagnóstico	Reinternação por IC (%)			OR	IC 95%		p-valor
				Total	com SCRA	sem SCRA		Inferior	Superior	
<b>COWIE</b>	2006	180	$\Delta$ Cr	42,81%	ni	ni	1,12	0,74	1,70	0,60
<b>KRUMHOLZ</b>	2000	1681	> 0,3 mg/dL	47,00%	50,00%	46,00%	1,16	0,93	1,44	n/s
<b>*KOCIOL/PATEL</b>	2010	30		ni	21,80%	20,60%	1,10	1,02	1,18	0,02
<b>*KRISHNAMOORTHY</b>	2014	90		16,72%	16,89%	16,10%	0,92	0,81	1,05	0,10
<b>*NOHRIA</b>	2008	180	$\Delta$ Cr $\geq$ 0,3 mg/dL	ni	ni	ni	1,26	0,96	1,59	n/s
<b>*VERDIANI</b>	2010	365		ni	ni	ni	1,02	0,63	1,63	0,95
<b>METRA</b>	2012	797		36,90%	ni	ni	ni	ni	ni	n/s
<b>AKTHER</b>	2004	30	$\Delta$ Cr > 0,5 mg/dL	ni	26,00%	20,00%	ni	ni	0,23	ni
<b>*DAMMAN</b>	2009	180	$\Delta$ Cr > 0,3 mg/dL e $\Delta$ Cr $\geq$ 25%	13,30%	ni	ni	1,30	0,78	2,17	n/s
<b>BELZITI</b>	2010	416		16,90%	29,40%	13,70%	2,38	1,68	2,95	ni

ICD – insuficiência cardíaca descompensada; SCRA - síndrome cardiorrenal aguda; IC - intervalo de confiança; OR - razão de chances; Cr - creatinina;  $\Delta$  - variação; ni – não informado; n/s – não significativo.

#### 2.9.4.3 Morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD

Nove autores avaliaram o impacto da SCRA no desfecho composto: morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD. Todos demonstraram uma maior chance do evento composto entre os pacientes com SCRA, independentemente da definição de SCRA utilizada. ( Ver Tabela 9).

Contudo, deve-se ter cautela na interpretação de desfechos compostos como os destes estudos. LOGEART (2008), BLAIR (2011) e METRA (2008) não encontraram associação entre SCRA e mortalidade após a alta hospitalar. A associação com o desfecho composto deve ser atribuída a associação com o desfecho de reinternação, que não foi apresentado de forma independente nos artigos.

Ao analisar os desfechos independentes em DAMMAN (2009), observa-se associação apenas com a mortalidade após a alta hospitalar e não com a reinternação por ICD. Os outros quatro autores não descrevem a análise independente dos desfechos, o que leva ao questionamento de qual dos dois teria o maior papel nas associações encontradas.

**Tabela 9** - Impacto da SCRA na mortalidade após a alta hospitalar ou reinternação por ICD.

Autor	Ano	Tempo de seguimento médio (dias)	Critério Diagnóstico	Mortalidade após alta (%)			OR	IC 95%		p-valor
				Total	com SCRA	sem SCRA		Inferior	Superior	
LOGEART	2008	180	$\Delta$ Cr > 0,3 mg/dL	ni	ni	ni	1,74	1,14	2,68	0,010
SANI	2014	180		ni	ni	ni	2,06	1,10	3,38	0,023
*BLAIR	2011	297		ni	ni	ni	1,32	1,07	1,63	ni
MANZANO-FERNANDEZ	2011	500	$\Delta$ Cr $\geq$ 0,3 mg/dL	53,00%	65,15%	47,40%	ni	ni		0,016
*LANFEAR	2011	767		ni	ni	ni	1,12	1,02	1,22	ni
*DAMMAN	2009	180	$\Delta$ Cr > 0,3 mg/dL e $\Delta$ Cr > 25%	22,00%	ni	ni	1,55	1,07	2,26	<0,050
METRA	2008	318	$\Delta$ Cr > 0,3 mg/dL e $\Delta$ Cr $\geq$ 25%	45,91%	72,00%	45,00%	1,47	1,13	1,81	0,024
BELZITI	2010	416		33,00%	47,80%	28,20%	1,65	1,12	1,12	<0,050
BERRA	2015	365	AKIN	ni	ni	ni	1,39	1,21	1,61	< 0,001

ICD – insuficiência cardíaca descompensada; SCRA - síndrome cardiorenal aguda; IC - intervalo de confiança; OR - razão de chances; Cr - creatinina;  $\Delta$  - variação; ni – não informado.

#### 2.9.4.4 Variáveis que influenciam a associação entre SCRA e os desfechos após a alta hospitalar

Diversas hipóteses foram testadas para entender os resultados discordantes entre os diversos trabalhos que avaliaram a associação entre SCRA e os desfechos após a alta hospitalar.

SMITH (2003) demonstrou que existe uma relação direta entre o risco de morte hospitalar e o nível de aumento absoluto da creatinina, com um risco relativo (RR) variando de 1,19 a 2,9 para incrementos na creatinina de 0,2 a 0,5 mg/dL, respectivamente.

ROY (2013) encontrou resultados semelhantes a SMITH (2003) em desfechos após a alta hospitalar. Seus dados evidenciam que o prognóstico após a alta varia de acordo com o grau de piora da função renal durante a internação, sendo tanto pior quanto maior o estágio de SCRA, independentemente da definição utilizada (RIFLE, KDIGO ou AKIN).

ARONSON (2010), KRISHNAMOORTHY (2014) e WATTAD (2015) compararam o impacto de SCRA persistente e transitória para avaliação do desfecho morte em 180, 90 e 730 dias, respectivamente, e encontraram pior prognóstico no

grupo com SCRA persistente. LANFEAR (2011) comparou o impacto de SCRA persistente e transitória para avaliação do desfecho morte ou reinternação com um tempo médio de seguimento de 2,1 anos.

TESTANI (2010c e 2011) demonstrou que não só a redução da TFG, como também uma elevação da TFG  $\geq 20\%$  está associada a maior mortalidade após a alta hospitalar. Ele acredita que esta melhora da função renal reflita a resolução de um quadro de SCRA prévio à internação. Esta condição esteve presente em 16% – 31% dos pacientes admitidos com ICD.

TAKAYA (2014) avaliou o tempo para surgimento da SCRA como marcador de prognóstico após a alta hospitalar. Ele observou que a SCRA que surge a partir do quinto dia de admissão está associada de forma independente à mortalidade em doze meses (RR 3,39, IC 95% 1,84 – 6,18,  $p < 0,001$ ).

METRA (2012) e WATTAD (2015) estudaram a interação entre congestão persistente e SCRA e seu impacto nos desfechos após a alta hospitalar. Os dois autores definiram SCRA como o aumento da creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL em qualquer momento da internação e classificaram os pacientes em quatro grupos de acordo com a presença de SCRA e um ou mais sinais de congestão no momento da alta hospitalar.

O grupo com SCRA e congestão persistente apresentou a pior sobrevida nos dois estudos. SCRA só esteve associada à maior mortalidade na presença de congestão persistente. Congestão persistente por sua vez também só esteve associada à maior mortalidade na presença de SCRA. Estes achados sugerem uma intrincada relação entre estado volêmico e SCRA.

## 2.10 TRATAMENTO DA SCRA

Não existe, até o momento, um tratamento específico para SCRA. Ele deve basear-se no manejo adequado da ICD conforme as diretrizes nacionais e internacionais para o manejo da mesma.

Vasodiladores e diuréticos estão recomendados de acordo com o modelo hemodinâmico do paciente, a despeito do efeito deletério que possam ter na função renal (RONCO, 2010). O uso de antagonistas do receptor 2 da vasopressina (*Tolvaptan*) pode melhorar a hiponatremia, sem benefício claro na mortalidade (HO,

2008).

Em pacientes com congestão e baixo débito cardíaco, o uso de agentes inotrópicos deve ser avaliado. Em caso de hipotensão persistente, o uso de noradrenalina deve ser considerado (RONCO, 2010).

### 3 JUSTIFICATIVA

A revisão da literatura mostra que a SCRA é uma condição frequente entre pacientes admitidos com ICD, sendo um marcador de maior mortalidade hospitalar entre eles. Existe um gradiente entre o aumento absoluto da creatinina basal e a mortalidade hospitalar. Além disto, pacientes que desenvolvem SCRA aguda, durante a internação, apresentam maior tempo de internação e maiores custos hospitalares.

A literatura internacional não apresenta consenso acerca do impacto da SCRA nos desfechos após a alta hospitalar, tampouco existem dados nacionais sobre o assunto.

A revisão da literatura nacional revelou apenas dois artigos originais que avaliaram a SCRA. SPINETI (2009) analisou a incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de SCRA. ISA (2007) avaliou o efeito da solução salina hipertônica para prevenção de SCRA em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e hiponatremia.

A SCRA também foi estudada por SPINETI, em 2011, em sua dissertação de mestrado, na qual foram avaliados novamente a incidência, fatores de risco e o impacto prognóstico intra-hospitalar. MATOS JUNIOR (2013) avaliou a incidência e o prognóstico hospitalar da SCRA em uma coorte prospectiva de pacientes admitidos com ICD, em sua monografia de conclusão do curso de graduação em medicina, apresentada à Universidade Federal da Bahia.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a associação entre morte por todas as causas após a alta hospitalar e SCRA em qualquer momento da internação e em seus extratos intermitente e persistente.

### 4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a incidência e preditores admissionais da SCRA e sua associação com o tempo de internação e mortalidade hospitalar.
- Determinar a acurácia da estratégia de *Linkage* utilizada para identificar os óbitos após a alta hospitalar, no banco de dados do Sistema de Informações de Mortalidade.
- Determinar a associação entre reinternação hospitalar por ICD no HUCFF e SCRA em qualquer momento da internação e em seus extratos intermitente e persistente.
- Determinar a associação entre morte por doenças do aparelho circulatório após a alta hospitalar e SCRA em qualquer momento da internação e em seus extratos intermitente e persistente.
- Determinar a associação entre o desfecho composto morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF e SCRA em qualquer momento da internação e em seus extratos intermitente e persistente.

## 5 METODOLOGIA

O presente estudo faz parte do projeto de pesquisa: “Insuficiência Cardíaca Descompensada (ICD): Análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade e abordagem diagnóstica e terapêutica”. A hipótese central do projeto é de que através da busca ativa de pacientes internados com diagnóstico de ICD seria possível determinar o perfil clínico e demográfico desses pacientes, conhecer o modelo fisiopatológico da descompensação e, posteriormente, identificar seus preditores prognósticos.

Neste projeto, foram incluídos pacientes internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) com quadro de insuficiência cardíaca descompensada. Estes pacientes foram identificados, retrospectivamente, com a utilização de um instrumento de busca disponível no prontuário eletrônico do HUCFF. Seus dados foram incluídos em um registro eletrônico que foi utilizado para diversos estudos com foco na ICD.

Através da análise dessas internações, já foi possível desenhar o perfil demográfico dessa população (GRIPP, 2009), a qualidade da abordagem diagnóstica e terapêutica no HUCFF (ISO, 2008), alguns preditores clínicos (SPINETI, 2011 e MENDES, 2014) e ecocardiográficos (GRIPP, 2012) de mortalidade hospitalar e preditores de mortalidade após a alta e reinternação por ICD (SALES, 2011).

Além do registro retrospectivo das internações por ICD, o projeto conta com um braço prospectivo ambulatorial para acompanhamento de pacientes com IC crônica. A coorte ambulatorial é composta pelos pacientes admitidos com ICD que, após alta hospitalar, aceitam participar do projeto assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Também podem integrar a coorte ambulatorial pacientes com IC crônicos encaminhados de outros ambulatórios do hospital, via parecer.

Neste ambulatório, os pacientes têm um acompanhamento multidisciplinar com cardiologistas especialistas em insuficiência cardíaca, psiquiatra, psicólogos, enfermeiros e fisioterapeutas. O acompanhamento no ambulatório de IC tem por objetivo determinar o impacto de uma clínica especializada (programa de insuficiência cardíaca) na abordagem diagnóstica e terapêutica dessa população, comparada com controles históricos e com o grupo de pacientes com IC tratado nos ambulatórios de cardiologia geral e clínica médica.

O presente estudo é uma continuidade do trabalho de Spinetti (2011) que avaliou a incidência, fatores de risco e impacto prognóstico intra-hospitalar da SCRA durante internações por ICD.

## 5.1 MODELO DE ESTUDO

Estudo de coorte retrospectivo.

## 5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

### 5.2.1 Critérios de Inclusão

Pacientes admitidos por ICD no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), no período entre primeiro de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2011.

### 5.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com IC compensada, admitidos para realização de procedimentos eletivos ou internados por outra causa que não ICD.
- Pacientes em terapia de substituição renal prévia à internação.
- Pacientes que não foram submetidos, ao menos, a duas aferições de creatinina após admissão hospitalar.

## 5.3 DESCRIÇÃO DOS GRUPOS

- Expostos: pacientes que desenvolveram SCRA durante internação por ICD.
- Não Expostos: pacientes que não desenvolveram SCRA durante internação por ICD.

## 5.4 FONTE DE DADOS

- *Med Trak Plus* - sistema eletrônico de administração hospitalar do HUCFF.
- ProntHU - sistema de prontuário eletrônico do paciente (PEP) do HUCFF.
- Prontuários convencionais.
- Base de dados do SIM referente aos óbitos de residentes no Estado do Rio de Janeiro nos anos de 2006 a 2012.

## 5.5 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

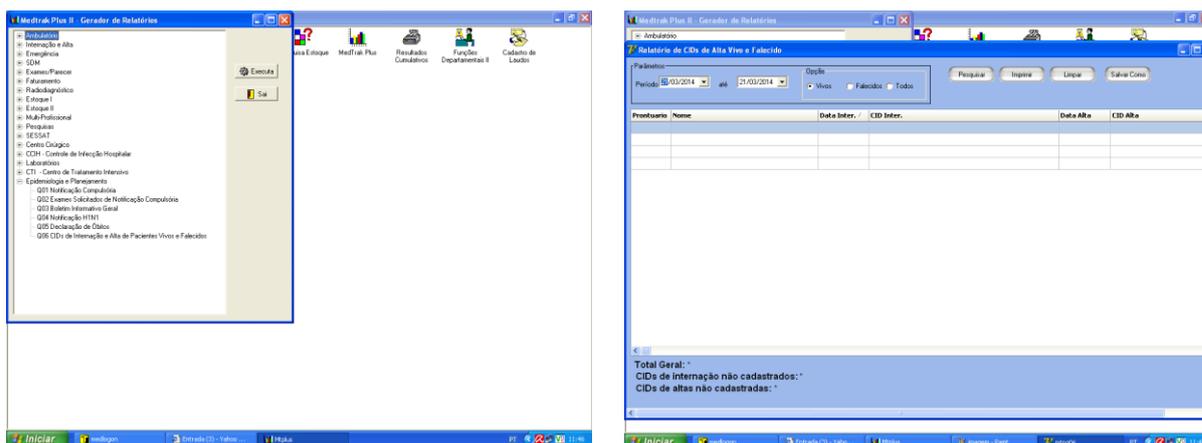
### 5.5.1 Local

O HUCFF é um hospital geral terciário que está situado na Ilha do Fundão, no município do Rio de Janeiro/RJ. Ele atende uma população referenciada de várias unidades de saúde localizadas tanto em zonas urbanas quanto rurais do município. Os pacientes internados podem ser provenientes da própria instituição, através do ambulatório e do serviço de emergência médica, ou referenciados de outras unidades da rede SUS.

Os pacientes com diagnóstico de ICD são, preferencialmente, admitidos na enfermaria de cardiologia ou na unidade coronariana. Na indisponibilidade de vagas, podem ser admitidos em outros setores e, neste caso, são acompanhados pela equipe de parecer do serviço de cardiologia e do grupo de insuficiência cardíaca.

### 5.5.2 Identificação das Internações

A busca das internações por ICD foi feita através do item “pesquisa de altas” do *Med Trak Plus* (Figuras 1 e 2), nos qual são disponibilizados os diagnósticos de internação e alta dos pacientes, classificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, na sua 10ª revisão (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993).



**Figuras 1 e 2:** Exemplo de busca por CID de alta hospitalar pelo MedTrakPlus

Os Códigos Internacionais de Doença (CIDs) de alta hospitalar selecionados para busca dos casos foram àqueles relacionados à insuficiência cardíaca, descritos no Quadro 4.

<b>Quadro 4 – CIDs incluídos na pesquisa de internações por ICD</b>	
<b>CID</b>	<b>Descrição</b>
<b>I 50</b>	Insuficiência cardíaca
<b>I 50.0</b>	Insuficiência cardíaca congestiva
<b>I 50.1</b>	Insuficiência ventricular esquerda
<b>I 50.9</b>	Insuficiência cardíaca não especificada
<b>I 11.0</b>	Doença cardíaca hipertensiva com insuficiência cardíaca

*CID – Código Internacional de Doença; ICD – Insuficiência cardíaca descompensada*

Outros códigos relacionados à IC como: I13 – Doença cardíaca e renal hipertensiva com IC; I13.2 – Doença cardíaca e renal hipertensiva com IC e insuficiência renal; I25.5 – Miocardiopatia isquêmica; I40 – Miocardite aguda; I41 – Miocardite em doenças classificadas em outra parte; I42 – Cardiomiopatias; I43 – Cardiomiopatias em doenças classificadas em outra parte; I51.4 – Miocardite não especificada e I51.7 – Cardiomegalia não foram incluídos, pois um levantamento preliminar demonstrou que estes códigos em conjunto representavam menos de 10% dos CIDs de alta relacionados à IC.

Após a identificação do CID de alta, as informações referentes à internação foram revisadas com o objetivo de confirmar o diagnóstico de ICD como causa de internação. Médicos foram treinados para aplicação dos critérios desenvolvidos pela Sociedade Europeia de Cardiologia (SWEDBERG, 2005) e, em caso de dúvida, um

segundo pesquisador reavaliava os critérios e no caso de inconsistência dos dados, eles eram excluídos, conforme pode ser observado no Quadro 5.

<b>Quadro 5 – Definição de insuficiência cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia</b>
<b>A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica na qual o paciente apresenta as seguintes características:</b>
<b>- Sintomas de insuficiência cardíaca no repouso ou exercício</b>
<b>e</b>
<b>- Evidência objetiva (preferencialmente por ecocardiograma) de disfunção cardíaca (sistólica e/ou diastólica) em repouso.</b>
<b>e, em caso de dúvida diagnóstica</b>
<b>- Resposta ao tratamento direcionado à insuficiência cardíaca</b>

*Adaptado de Swedberg, 2005.*

Foi adotado o critério europeu, pois ao incluir dados objetivos da função ventricular (sistólica e diastólica), esse critério tem se mostrado ao mesmo tempo mais sensível e mais simples, com utilização de um menor número de variáveis, sendo, por esse motivo mais adequado para ser aplicado em estudos retrospectivos do que os critérios de Framingham (MCKEE, 1971) ou de Boston (CARLSON, 1985) que dependem de informações mais detalhadas de exame físico, nem sempre presentes nos prontuários, mesmo os eletrônicos.

Para o diagnóstico de IC descompensada foi considerado necessário o surgimento de novos sintomas, ou piora recente da classe funcional, com indicação de internação segundo o médico responsável pelo atendimento.

### 5.5.3 Metodologia de Coleta de Dados

Foram elaboradas três fichas para coleta de dados dos pacientes. A primeira (Apêndice C) foi utilizada para coleta nos prontuários eletrônicos e continha campos para os dados de identificação, demografia, anamnese, exame físico e exames complementares. A segunda (Apêndice D) continha campos para os exames laboratoriais coletados na emergência e ambulatório, indisponíveis no prontuário eletrônico do paciente, sendo utilizada para coleta de dados nos prontuários convencionais. A terceira (Apêndice E) foi utilizada para identificação do nome da mãe e data de nascimento, dados que não faziam parte da primeira ficha e eram necessários para identificação dos óbitos evolutivos na base de dados do SIM. Foram

incluídos nesta ficha outros campos que poderiam ajudar a identificar os óbitos evolutivos, tais como: cor da pele, estado civil e escolaridade.

A coleta de dados da primeira ficha foi realizada por médicos residentes do serviço de cardiologia. Já a coleta de dados para a segunda e terceira fichas foi realizada por alunos de iniciação científica, sob a supervisão do responsável pelo trabalho. Todos os médicos residentes e alunos foram submetidos a um treinamento para padronização da coleta de dados.

Foi realizada uma avaliação qualitativa da coleta dos dados. Em alguns casos, aleatoriamente distribuídos, as fichas de um mesmo paciente foram preenchidas por diferentes residentes sem o conhecimento dos mesmos. Os coordenadores do projeto avaliavam qualitativamente o preenchimento das fichas e em presença de discrepância entre elas, uma nova reunião com os residentes era proposta para padronizar o preenchimento das mesmas. Não foi realizada avaliação quantitativa da coleta dos dados.

Os dados obtidos através das três fichas foram inseridos em um banco de dados único, sendo considerados conjuntamente para análise.

Foram excluídos da análise final os pacientes em terapia de substituição renal prévia à internação, pois a variação da creatinina, devido à diálise, poderia ser um viés para interpretação dos resultados.

Também foram excluídos os pacientes que não foram submetidos, ao menos, a duas aferições de creatinina após admissão hospitalar, pois não seria possível avaliar a piora da função renal durante a internação.

A identificação dos óbitos após a alta hospitalar foi realizada através do relacionamento probabilístico entre o banco de dados da pesquisa e o banco de dados do SIM do DATASUS, no período de 01/01/2006 a 31/12/2012, através do emprego do *software OpenRecLink* conforme descrito no Apêndice F. Além da ocorrência e da data do óbito extraiu-se do banco de dados do SIM os CIDs da causa básica de óbito, causas constitutivas (linhas a, b, c e d da declaração de óbito) e causas associadas (linhas i e ii)<sup>2</sup>. O estudo foi delineado para permitir um tempo de seguimento mínimo de 12 meses.

---

<sup>2</sup> A declaração de óbito possui seis linhas para descrição das causas da morte, divididas em duas partes. Parte I – linhas a, b, c, d. Linha a: doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte. Linhas b, c, d – estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica. Parte II – Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na parte I (Ver Anexo 1).

Foi realizada uma análise de acurácia do relacionamento probabilístico, levando-se em consideração a amostra da população em estudo com estado vital conhecido.

#### 5.5.4 Definição das variáveis analisadas

1. Idade: definida em anos;
2. Sexo: masculino ou feminino;
3. Naturalidade;
4. Cor da pele: branca, negra, amarela, parda e indígena;
5. Estado civil: solteiro, casado, viúvo, separado;
6. Escolaridade: analfabeto, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto, superior completo, mestrado ou doutorado;
7. Profissão: conforme descrito na ficha de cadastro do paciente no HUCFF;
8. Bairro de residência;
9. Modelo de IC (sistólica ou diastólica): foi definido a partir da avaliação da fração de ejeção ao ecocardiograma realizado durante a internação ou em qualquer momento durante acompanhamento no HUCFF. Foi definida como disfunção sistólica uma fração de ejeção  $< 40\%$ . Esta definição foi escolhida para permitir comparações com o registro ADHERE que utiliza o mesmo ponto de corte (ADAMS, 2005).
10. Grau de disfunção do Ventrículo Esquerdo (VE): classificada em função ventricular esquerda normal, disfunção leve, disfunção moderada ou disfunção grave conforme descrito em ecocardiograma da internação ou ecocardiograma prévio.
11. Etiologia isquêmica: apresenta-se como cardiomiopatia dilatada com disfunção contrátil explicada pela extensão da doença coronariana ou pelo grau de isquemia miocárdica (MCKENNA, 1996).
12. Internação prévia por ICD: foi considerada como internação prévia por ICD a presença de registro em prontuário eletrônico de internação por ICD em período anterior a 01/01/2006. Também foi computado como internação prévia por ICD a presença de relato de internações prévias por ICD registrado nas

evoluções do prontuário eletrônico do paciente.

13. Comorbidades: diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência renal crônica (IRC), fibrilação atrial (FA), tabagismo, acidente vascular encefálico (AVE), endocardite infecciosa prévia (EI), passado de cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) ou intervenção coronária percutânea (ICP). Apenas os diagnósticos expressos nas evoluções do prontuário eletrônico foram considerados. Na ausência de registro em prontuário, as comorbidades foram consideradas ausentes.
14. Causas de descompensação: motivo pelo qual o paciente apresentou a sintomatologia que motivou a internação identificada no momento da admissão. Foi classificada a partir dos registros no prontuário eletrônico como má adesão à terapêutica, infecção, arritmia, insuficiência coronariana aguda, crise hipertensiva, uso de anti-inflamatório, uso de bloqueadores do canal de cálcio, uso de betabloqueadores, outras. Quando a causa não era identificada foi classificada como desconhecida.
15. Presença de terceira bulha cardíaca (B3): conforme registro na evolução de admissão do prontuário eletrônico do paciente.
16. Sinais vitais admissionais: pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) descritas em milímetros de mercúrio (mmHg) e frequência cardíaca descrita em batimentos por minuto (bpm).
17. Exames laboratoriais na admissão: foram avaliados os exames com implicância prognóstica previamente comprovada em portadores de IC como: nível sérico de ureia, creatinina<sup>3</sup>, hemoglobina, hematócrito, sódio, potássio. Os exames admissionais foram pesquisados tanto no prontuário eletrônico quanto no prontuário convencional, sendo considerados os exames coletados até 24 h após internação.

---

3 O laboratório do HUCFF é acreditado pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML). A creatinina no HUCFF é aferida, desde 2000, através do sistema de química clínica *Dimension*® da *Siemens*. Este sistema utiliza o método CREA para análise da creatinina, que é um teste para determinação quantitativa *in vitro* da mesma em soro, plasma e urina de humanos. Este método emprega uma modificação da reação cinética de Jaffe referida por LARSEN (1972). Os resultados são expressos em mg/dL e o sistema apresenta um intervalo de medição analítico de 0 – 20 mg/dL, com uma sensibilidade analítica de 0,05 mg/dL. Este método apresenta coeficiente de correlação de 1,0 quando comparado com os métodos Beckman CX® 7, Kodak Ektachem® e analisador clínico discreto aca®. O método CREA identifica automaticamente interferências por hiperbilirrubinemia (bilirrubina não conjugada > 20 mg/dL) e hiperlipemia (lipemia > 600 mg/dL).

18. Taxa de filtração glomerular (TFG) à admissão: foi calculada através da fórmula simplificada do *Modification of Diet in Renal Disease* (sMDRD):  $TFG = 186 \times \text{creatinina}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,18 \text{ se afrodescendente})$  (LEVEY, 1999) e pela fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI):  $TFG = 141 \times \min(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \text{máx}(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times (1,018 \text{ se mulher}) \times (1,159 \text{ se afrodescendente})$ .  $\kappa = 0,7$  se mulher e  $0,9$  se homem;  $\alpha = -0,329$  se mulher e  $-0,411$  de homem; min = mínimo de creatinina sérica ou 1; máx = máximo de de creatinina sérica ou 1. (LEVEY, 2009).
19. Laboratório evolutivo: foram registradas para análise as maiores creatinina e ureia durante todo o período da internação, assim como a creatinina e ureia da alta ou, quando ausentes, até 48 h antes da alta.
20. Medicamentos em uso antes da internação: foram pesquisados no registro de admissão dos pacientes e descritos por sua classe. Somente considerados quando especificamente descrita a medicação previamente em uso. Caso contrário, considerado perda de informação.
21. Variáveis ecocardiográficas: as seguintes variáveis foram consideradas conforme descritas no laudo do primeiro ecocardiograma disponível em prontuário eletrônico realizado no período da internação: medidas do diâmetro do átrio esquerdo (AE); diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE) ao Modo M; espessura do septo e parede posterior registrados em milímetros (mm); fração de ejeção do VE pelo método de Teicholz (%); pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) registrada em mmHg; avaliação subjetiva dos graus de regurgitação mitral e tricúspide; função contrátil dos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD); padrão da função diastólica.
22. Medicamentos utilizados para compensação do quadro de ICD: foram pesquisados em todas as prescrições dos pacientes durante a internação. Foram registradas os medicamentos mais frequentemente utilizadas para compensação da IC: dobutamina, vasodilatadores endovenosos (nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio), furosemida, diurético tiazídico, deslanasídeo-C, heparina venosa. Foi avaliada, ainda, a frequência de suspensão de betabloqueador nos pacientes que já faziam uso desta classe de drogas.
23. Medicamentos prescritos na alta hospitalar: foram pesquisados na última evolução dos pacientes e no sumário de alta. Nos casos ausentes, foram

considerados prescritos na alta os medicamentos presentes na última prescrição hospitalar dos pacientes.

24. Tempo de internação: dias entre a admissão e a alta hospitalar inclusive.
25. Mortalidade hospitalar: foi considerada como morte por todas as causas, informação obtida através do sumário de óbito no prontuário eletrônico do paciente.
26. Reinternação por ICD no HUCFF: admissão não eletiva por ICD em enfermaria do HUCFF, com permanência por período superior à 24h. Tais reinternações foram observadas durante o período de seguimento (da primeira alta hospitalar no HUCFF incluída no estudo até 31/12/2012);
27. Tempo até a reinternação: meses entre a alta hospitalar da internação índice e a reinternação por ICD.
28. Mortalidade após a alta hospitalar: foi considerada, para análise, como morte por todas as causas.
29. Mortalidade após a alta hospitalar por causas cardiovasculares: morte tendo como causa básica de óbito os códigos I00 a I99 do capítulo IX da CID 10.
30. Mortalidade após a alta hospitalar por insuficiência cardíaca: morte tendo como causa básica de óbito os códigos I11, I50 – I50.9 da CID 10.
31. Tempo até o óbito após alta hospitalar: meses entre a alta hospitalar da internação índice e o óbito.

#### **5.5.5 Definições de SCRA utilizadas**

Síndrome cardiorrenal aguda foi definida como um aumento absoluto em relação à creatinina basal  $\geq 0,3$  mg/dL em qualquer momento durante a internação para as análises de impacto nos desfechos hospitalares. A opção por este valor de aumento da creatinina deveu-se a maior sensibilidade e especificidade do mesmo, demonstrada por GOTTLIEB (2002) e validada para população brasileira por SPINETI (2011).

Para a análise dos desfechos após a alta hospitalar a SCRA foi estratificada em:

- SCRA intermitente: quando o aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL não se

manteve até a alta.

- SCRA persistente: quando o aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL manteve-se até o momento da alta hospitalar.

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS 21.0 da IBM para *Windows*. O nível de significância adotado foi de 5%.

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

Na análise dos preditores de SCRA à admissão, as variáveis categóricas foram comparadas através do teste qui-quadrado e exato de Fisher. Já as variáveis contínuas foram comparadas através dos testes t independente de Student, para aquelas com distribuição normal e o U de Mann Whitney, para aquelas com distribuição não normal. O valor independente de cada preditor foi avaliado através de regressão logística binária.

A associação entre SCRA e o tempo de internação foi avaliada através do teste U de Mann-Whitney. A associação entre SCRA e mortalidade hospitalar foi avaliada através do teste de Qui-quadrado.

Regressão logística binária foi utilizada para ajustar o impacto da SCRA sobre a mortalidade hospitalar. Utilizou-se o valor obtido pela equação do *Escore ADHERE* logístico<sup>4</sup> para este ajuste. O *escore ADHERE* logístico foi desenvolvido por FONAROW (2005) em um subgrupo do registro ADHERE com quase 30.000 internações. Ele utiliza, na sua equação, quatro informações que apresentam o maior valor prognóstico na ICD: idade, *Blood Urea Nitrogen* (BUN), pressão arterial sistólica e frequência cardíaca admissionais. Sua acurácia, avaliada pela área sob a

---

4 Equação do *Escore ADHERE* logístico:  $\log \text{ odds de mortalidade} = 0,0212 \times \text{BUN}^* - 0,0192 \times \text{pressão arterial sistólica à admissão} + 0,0131 \times \text{frequência cardíaca admissional} + 0,0288 \times \text{idade} - 4,72$ . \*BUN = ureia x 2,1416.

curva ROC, foi de 0,759 na população original.

Foram construídas curvas de Kaplan-Meyer para avaliar a sobrevida, sobrevida livre de reinternação por ICD no HUCFF, sobrevida livre de morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório e sobrevida livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF, avaliando-se SCRA em qualquer momento da internação e SCRA estratificada. As curvas foram comparadas através do Teste de Log-Rank.

A diferença entre as curvas de sobrevida nos períodos intermediários de seguimento foi avaliada através do valor obtido no Teste de Log-Rank para curvas de Kaplan-Meyer construídas com os tempos de seguimento de interesse. Estes resultados foram sumarizados em tabelas para cada um dos quatro desfechos de interesse.

Análise multivariada de Cox foi empregada para avaliar o valor prognóstico independente da SCRA em relação aos desfechos após a alta hospitalar utilizando-se como co-variáveis para o ajuste as variáveis preditoras de mortalidade identificadas por SALES (2011), quando estudou uma amostra desta população, conforme pode ser observado no Quadro 6.

<b>Quadro 6 – Preditores de óbito após a alta hospitalar por ICD*</b>
Idade
Fibrilação atrial prévia
Pressão arterial sistólica à admissão
Pressão arterial diastólica à admissão
Ureia admissional
Creatinina admissional
Tempo de internação
Uso de beta-bloqueadores à alta

(\*)Adaptado de SALES, 2011; ICD: insuficiência cardíaca descompensada.

## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho é um subestudo do projeto: Insuficiência Cardíaca Descompensada (ICD): Análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade e abordagem diagnóstica e terapêutica,

registrado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sob o número 065/09, com parecer favorável emitido em 09/07/2009.(Ver Anexo B).

O banco de dados do SIM dos anos de 2006 – 2012 foi cedido, para este estudo, pela Subsecretaria de Vigilância em Saúde da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, mediante a assinatura de termo de responsabilidade pelo autor.(Ver Anexo C).

## 6 RESULTADOS

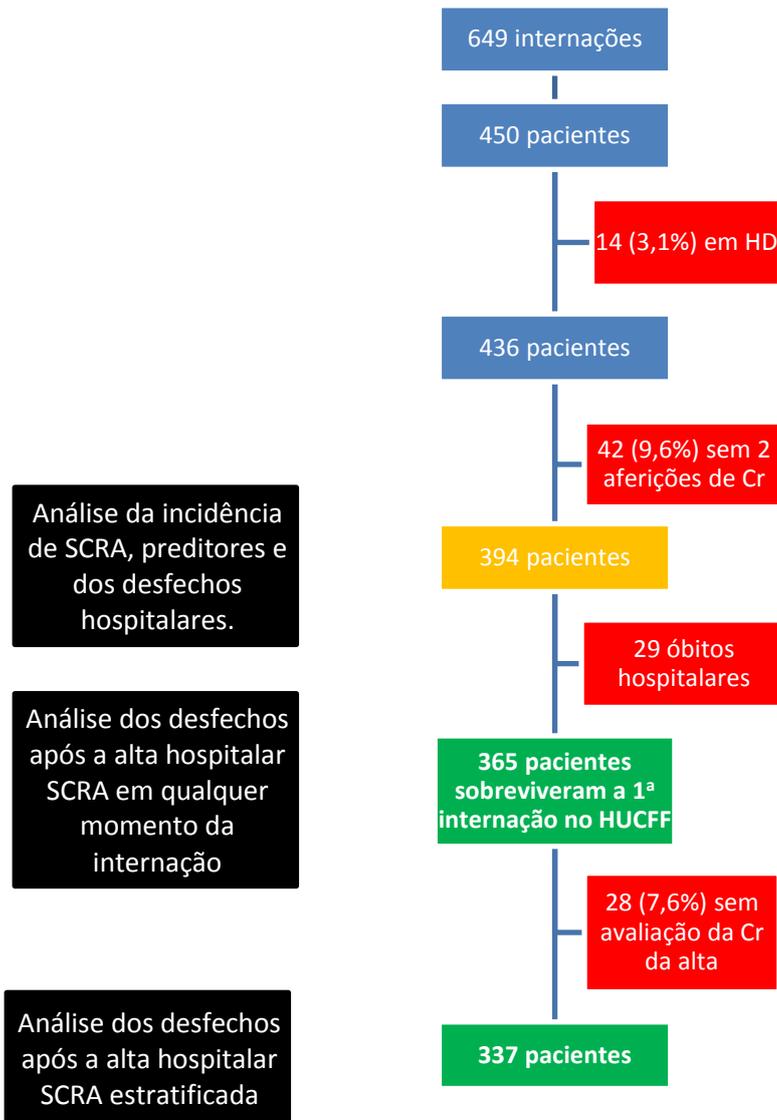
Após revisão dos prontuários dos pacientes que apresentavam um dos CIDs de insuficiência cardíaca, identificou-se um total de 649 internações por ICD, de um grupo de 450 pacientes. As análises foram realizadas considerando-se apenas a primeira internação por ICD.

Destes 450 pacientes, 14 (3,1%) foram excluídos da análise, pois se encontravam em uso de alguma modalidade de terapia de substituição renal. Outros 42 pacientes (9,6%) foram excluídos, pois não apresentavam, ao menos, duas aferições de creatinina durante a hospitalização índice. Dos 394 pacientes com dados disponíveis para análise, 365 sobreviveram à internação, sendo considerados para análise dos desfechos após a alta hospitalar. Destes, 337 pacientes apresentavam aferição de creatinina no momento da admissão e da alta, sendo considerados para as análises que utilizaram a definição de SCRA persistente (Figura 3)

Serão apresentadas, inicialmente, as características gerais da população admitida por ICD, a incidência de SCRA durante a internação, seus preditores e seu impacto nos desfechos hospitalares.

Na sequência, serão apresentadas a taxa geral de reinternações, a acurácia da metodologia de busca de óbitos e a mortalidade geral e seus constituintes.

Por fim, serão apresentadas a incidência de SCRA entre os sobreviventes, utilizando-se os dois critérios propostos e as associações da SCRA com as reinternações, mortalidade após a alta hospitalar por todas as causas e por doenças do aparelho cardiovascular.



HD – hemodiálise; SCRA – Síndrome Cardiorrenal Aguda; HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

**Figura 3** – Internações excluídas da análise

## 6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

A análise das características demográficas da população geral do estudo revelou uma média de idade de 64,64 ( $\pm 14,66$ ) anos, predomínio de sexo masculino (53,3%) e de cor da pele branca (48,98%). A maioria dos indivíduos era natural do estado do Rio de Janeiro (66,5%), casada (48,22%) e tinha, como escolaridade, ensino fundamental incompleto (48,22%). (Ver Gráficos 5 a 10).

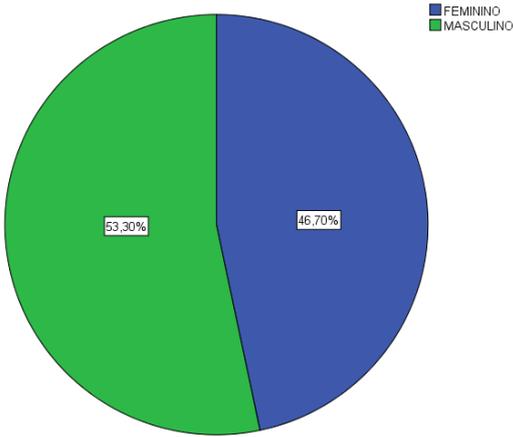


Gráfico 5 – Gênero

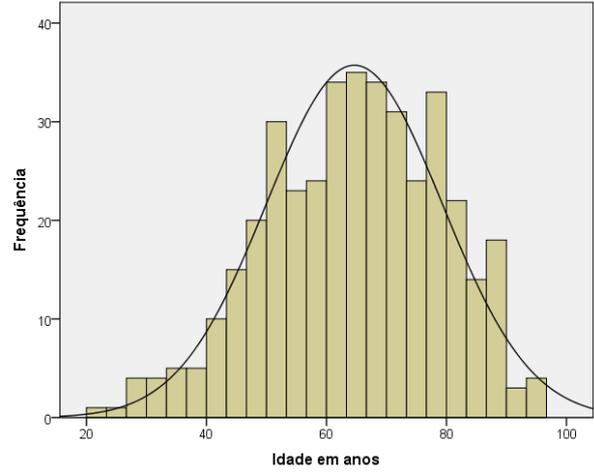


Gráfico 6 – Histograma da idade

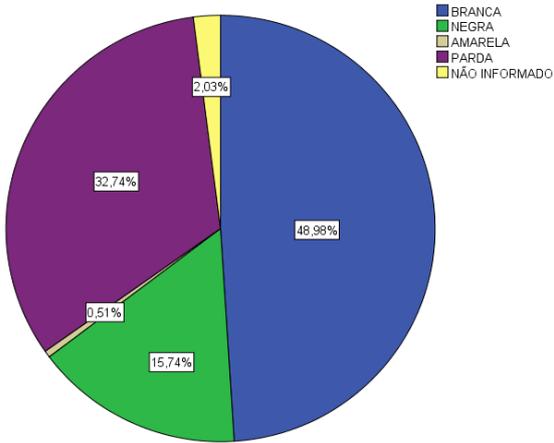


Gráfico 7 – Cor da pele

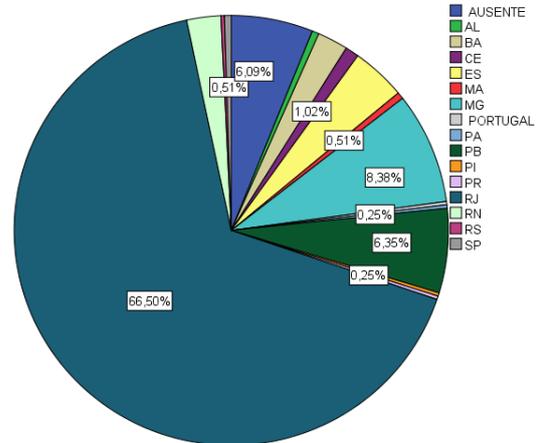


Gráfico 8 – Naturalidade

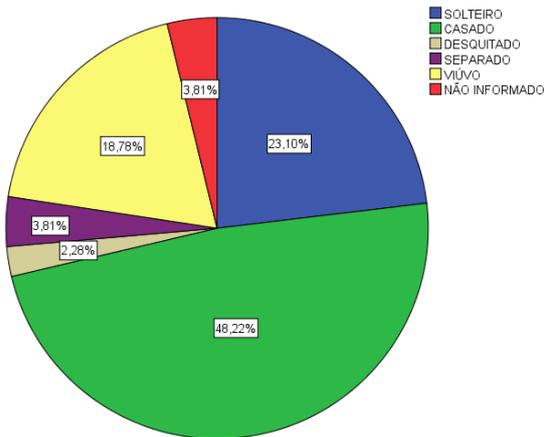


Gráfico 9 – Estado Civil

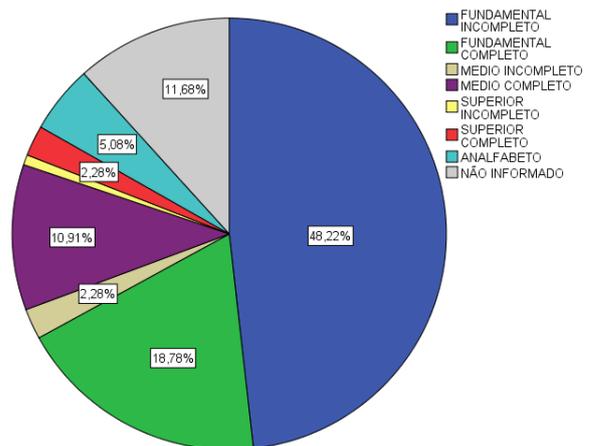


Gráfico 10 – Escolaridade

## 6.2 INCIDÊNCIA DE SCRA DURANTE A INTERNAÇÃO

A incidência de SCRA em qualquer momento durante a internação foi de 44,9%. A seguir, são apresentadas as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos dois grupos classificados de acordo com esta definição de SCRA. Esses dados podem ser observados nas Tabelas 10 a 12.

**Tabela 10 – Características demográficas da população**

	Ausentes		Total (N 394)		SCRA não (N 217)		SCRA sim (N 177)		p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Variáveis demográficas</b>									
Idade (anos)	0	NA	64,64	+/-14,66	63,2	+/-15,48	66,4	+/-13,43	0,633*
Sexo masculino	0	NA	210	53,30%	112	51,60%	98	55,40%	0,478†
<b>Cor da pele autorreferida</b>									
Branca	8	2%	193	49,23%	104	49,76%	89	50,30%	0,919*
Negra	8	2%	62	15,81%	29	13,87%	33	18,60%	0,204*
Parda	8	2%	129	32,90%	75	36,36%	54	30,50%	0,280*
Amarela	8	2%	2	0,51%	1	0,47%	1	0,60%	0,906*
<b>Estado civil</b>									
Solteiro	15	3,8%	91	24,01%	51	24,75%	40	23,12%	0,719*
Casado	15	3,8%	190	50,13%	100	48,54%	90	52,02%	0,537*
Separado	15	3,8%	24	6,33%	11	5,33%	13	7,51%	0,387*
Viúvo	15	3,8%	74	19,52%	44	21,35%	30	17,34%	0,364*
<b>Escolaridade</b>									
Analfabeto	46	11,7%	20	5,74%	12	6,35%	8	5,03%	0,650*
Fundamental incompleto	46	11,7%	190	54,59%	109	57,67%	81	50,94%	0,209*
Fundamental completo	46	11,7%	74	21,26%	36	19,04%	38	23,90%	0,271*
Medio incompleto	46	11,7%	9	2,58%	5	3,17%	4	2,51%	1,000*
Medio completo	46	11,7%	43	12,35%	22	11,64%	21	13,21%	0,658*
Superior incompleto	46	11,7%	3	0,86%	2	1,06%	1	0,63%	1,000*
Superior completo	46	11,7%	9	2,58%	3	1,59%	6	3,77%	0,310*
<b>Naturalidade</b>									
Sudeste	25	6,3%	313	84,80%	172	84,30%	141	85,50%	0,773*
Nordeste	25	6,3%	54	14,63%	30	14,70%	24	14,50%	1,000*
Sul	25	6,3%	2	0,54%	2	1,00%	0	0,00%	0,504*

SCRA – síndrome cardiorenal aguda; NA – não se aplica; Valores expressos como médias +/- desvio-padrão, n (%) ou mediana (percentil 25; percentil 75);  
\* Teste t de Student, † teste Qui-quadrado.

Os dois grupos são semelhantes no tocante às variáveis demográficas com uma média de idade ligeiramente mais elevada no grupo com SCRA (66,4 +/-13,43 x 63,2 +/-15,48 – p 0,031).

**Tabela 11 – Características clínicas da população**

	Ausentes		Total (N 394)		SCRA não (N 217)		SCRA sim (N 177)		p-valor <sup>†</sup>
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Variáveis relacionadas à IC</b>									
ICFER*	20	5,10%	311	83,15%	177	85,92%	134	79,76%	0,113
<i>Função de VE</i>									
Normal	23	5,80%	63	17,00%	29	14,20%	34	20,40%	0,128
Disfunção leve	23	5,80%	19	5,10%	10	4,90%	9	5,40%	0,832
Disfunção moderada	23	5,80%	65	17,50%	36	17,60%	29	17,40%	1,000
Disfunção grave	23	5,80%	224	60,40%	129	63,20%	95	56,90%	0,214
Etiologia Isquêmica	7	1,80%	148	37,60%	79	36,60%	69	40,40%	0,448
Internação prévia por ICD	0	NA	152	38,60%	89	41,00%	63	35,60%	0,299
<b>Comorbidades</b>									
Hipertensão arterial sistêmica	0	NA	283	71,80%	151	69,6	132	74,60%	0,311
Fibrilação atrial	0	NA	142	36,00%	80	36,9	62	35,00%	0,752
Diabetes mellitus	0	NA	116	29,40%	64	29,50%	52	29,40%	1,000
Tabagismo	0	NA	95	24,10%	55	25,30%	40	22,60%	0,555
Insuficiência renal crônica	0	NA	79	20,10%	34	15,70%	45	25,40%	<b>0,022</b>
DPOC	0	NA	38	9,60%	17	7,80%	21	11,90%	0,230
AVE	0	NA	28	7,10%	18	8,30%	10	5,60%	0,332
Revascularização miocárdica	0	NA	27	6,90%	18	8,30%	9	5,10%	0,234
Angioplastia coronariana	0	NA	18	4,60%	12	5,50%	6	3,40%	0,343
Endocardite infecciosa	0	NA	4	1,00%	3	1,40%	1	0,60%	0,631
<b>Medicações em uso antes da admissão</b>									
Beta-bloqueador	46	11,70%	179	51,40%	102	52,00%	77	50,70%	0,798
IECA ou BRA	48	12,20%	255	73,70%	142	72,80%	113	74,80%	0,713
Espirinolactona	48	12,20%	164	47,40%	97	49,70%	67	44,40%	0,331
Hidralazina	48	12,20%	15	4,30%	8	4,10%	7	4,60%	0,809
Nitrato	47	11,90%	65	18,70%	40	20,50%	25	16,40%	0,406
Furosemida	48	12,20%	235	67,90%	125	64,10%	110	72,80%	0,104
Tiazídico	48	12,20%	34	9,80%	21	10,80%	13	8,60%	0,586
Digoxina	48	12,20%	128	37,00%	73	37,40%	55	36,40%	0,911
Amiodarona	48	12,20%	23	6,60%	11	5,60%	12	7,90%	0,393
AAS	47	11,90%	128	36,90%	64	32,80%	64	42,10%	0,075
Varfarina	45	11,40%	85	24,40%	48	24,40%	37	24,30%	1,000
Estatina	48	12,20%	77	22,30%	49	25,10%	28	18,50%	0,154

SCRA – síndrome cardiorenal aguda; NA – não se aplica; IC - Insuficiência cardíaca; ICFER – insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; VE - Ventriculo esquerdo; ICD – Insuficiência Cardíaca Descompensada; DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica; AVE – Acidente vascular encefálico; IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA - Bloqueador do receptor de angiotensina; Valores expressos como médias +/- desvio-padrão, n (%) ou mediana (percentil 25; percentil 75); (\*) Foi considerado um ponto de corte de 40% de fração de ejeção; † teste Qui-quadrado.

**Tabela 12** – Variáveis clínicas e laboratoriais da admissão

	Ausentes		Total (N 394)		SCRA não (N 217)		SCRA sim (N 177)		p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Dados Clínicos</b>									
B3	0	NA	96	24,40%	56	25,80%	40	22,60%	0,481
<b>Sinais vitais admissionais</b>									
Pressão arterial sistólica (mmHg)	1	0,3%	120	(110 – 139)	120	(100 - 134,5)	120	(110 – 140)	0,221 <sup>†</sup>
Pressão arterial diastólica (mmHg)	2	0,5%	70	(60 - 83,5)	70	(60 – 90)	78	(60 – 80)	0,716 <sup>†</sup>
Frequência cardíaca (bpm)	2	0,5%	84	(72 – 98)	85	(73,25 - 99,75)	82	(70 - 96,75)	0,066 <sup>†</sup>
<b>Laboratório admissional</b>									
Hematócrito (%)	18	4,6%	38,52	+/- 6,42	38,67	+/- 6,53	38,34	+/- 6,29	0,619 <sup>‡</sup>
Hemoglobina (mg/dL)	16	4,1%	12,8	(11,27 – 14)	13	(11,6 – 14)	12,6	(11 – 14)	0,179 <sup>†</sup>
Ureia (mg/dL)	3	0,8%	50	(37 – 80)	48	(33 – 82)	51	(39 – 79)	0,479 <sup>†</sup>
Creatinina (mg/dL)	0	NA	1,2	(0,9 - 1,6)	1,2	(0,9 - 1,6)	1,2	(0,9 - 1,6)	0,780 <sup>†</sup>
TFG sMDRD (ml/min)	0	NA	59,25	(41,86 - 80,72)	61,62	(40,78 - 78,66)	57,46	(42,81 - 83,36)	0,856 <sup>†</sup>
TFG CKD-EPI (ml/min)	0	NA	59,79	+/- 29,03	60,37	+/- 30,31	59,08	+/- 27,45	0,659 <sup>‡</sup>
Sódio (mEq/L)	18	4,6%	137	(134 – 140)	138	(135 – 140)	137	(134 – 139)	0,061 <sup>†</sup>
Potássio (mEq/L)	18	4,6%	4,2	(3,9 - 4,7)	4,2	(3,9 - 4,65)	4,3	(3,9 - 4,8)	0,157 <sup>†</sup>

SCRA – síndrome cardiorenal aguda; NA – não se aplica; B3 – Terceira bulha cardíaca; TFG – taxa de filtração glomerular; Valores expressos como médias +/- desvio-padrão, n (%) ou mediana (percentil 25; percentil 75); \* teste Qui-quadrado; † teste U de Mann-Whitney; ‡ Teste t de Student

### 6.3 PREDITORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE SCRA À ADMISSÃO

Na análise univariada, de todas as variáveis admissionais testadas somente IRC prévia esteve associada à maior incidência de SCRA. Na análise multivariada por regressão logística binária IRC prévia manteve-se como única preditora de SCRA (OR 1,774, IC 95% 1,048 – 3,002, p 0,033), quando avaliada em conjunto com etiologia isquêmica, internação prévia, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca.

### 6.4 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DURANTE A INTERNAÇÃO

Na Tabela 13, são apresentados os dados do ecocardiograma (ECO) de 270 pacientes submetidos a este exame, durante a internação. Os dados mostram uma diferença entre a frequência de realização de ECO entre os grupos a favor do grupo com SCRA, sem alcançar significância estatística (73,44% x 64,1% - OR 1,521 – IC95% 0,985 – 2,35 – p 0,064). A mediana da fração de ejeção foi de 34% (27 – 47%), com 80% de disfunção sistólica de VE moderada à grave e 54,9% de insuficiência mitral moderada à grave. Não houve diferença significativa entre as

internações com e sem SCRA para as variáveis analisadas.

**Tabela 13 – Variáveis ecocardiográficas da amostra com ecocardiograma**

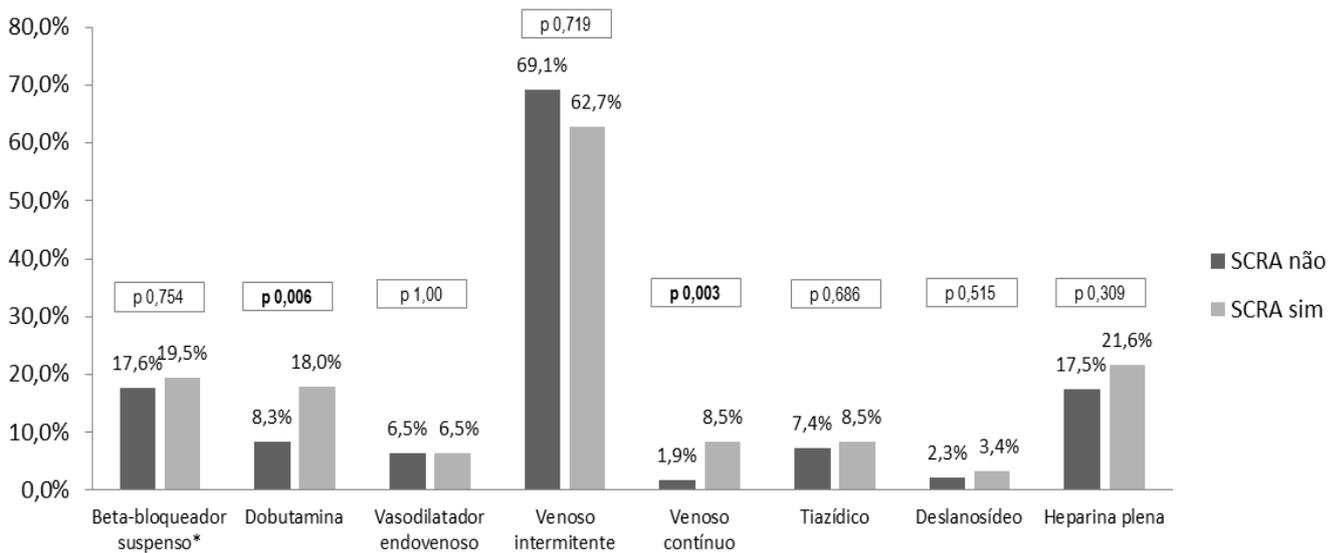
	Ausentes		Total (N 270)		SCRA não (140)		SCRA sim (130)		p-valor
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	27	10,00%	46	(42 - 51)	46	(41 - 50,75)	46	(42 - 51)	0,716 <sup>†</sup>
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (mm)	22	8,15%	48,67	+/- 14,15	48,51	+/- 12,23	48,85	+/- 16,11	0,758 <sup>‡</sup>
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm)	23	8,52%	60,58	+/- 11,74	60,65	+/- 10,41	60,5	+/- 13,11	0,920 <sup>‡</sup>
Septo (mm)	26	9,63%	10	(9 - 12)	10	(8,5 - 11)	10	(9 - 12)	0,182 <sup>†</sup>
Parede posterior (mm)	26	9,63%	10	(9 - 11)	10	(9 - 11)	10	(9 - 11)	0,607 <sup>†</sup>
Fração de ejeção de VE (%)	35	12,96%	34%	(27 - 47%)	33%	(28 - 45%)	35%	(26 - 50,5%)	0,940 <sup>†</sup>
Disfunção sistólica moderada a grave de VE	12	4,40%	199	77,10%	110	81,50%	89	72,40%	0,102 <sup>§</sup>
Disfunção sistólica moderada a grave de VD	44	16,30%	80	35,40%	39	32,80%	41	38,30%	0,384 <sup>§</sup>
Função diastólica pseudonormal ou restritiva	147*	54,40%	55	44,70%	32	48,50%	23	40,40%	0,467 <sup>§</sup>
Insuficiência mitral moderada a grave	15	5,60%	140	54,90%	73	54,50%	67	55,40%	0,900 <sup>§</sup>
Insuficiência tricúspide moderada a grave	23	8,50%	113	45,70%	57	43,50%	56	48,30%	0,453 <sup>§</sup>
Pressão sistólica de artéria pulmonar (mmHg)	93	34,44%	47,97	+/- 14,99	47,76	+/- 15,48	48,19	+/- 14,53	0,906 <sup>‡</sup>

VE - ventrículo esquerdo; VD - ventrículo direito; Variáveis categóricas são apresentadas através da sua frequência; as variáveis contínuas de distribuição normal através de média e desvio padrão e as não normais pela sua mediana e percentis; (\*) Inclui os pacientes com avaliação prejudicada por arritmia; Valores expressos como médias +/- desvio-padrão, n (%) ou mediana (percentil 25; percentil 75); † teste U de Mann-Whitney, ‡ Teste t de Student, § teste Qui-quadrado.

## 6.5 MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA COMPENSAÇÃO

A avaliação dos medicamentos utilizados, durante a internação, demonstrou que 94,1% dos pacientes fez uso de diurético de alça, sendo 66,2% na forma endovenosa intermitente, 4,8% na forma endovenosa contínua e 23,1% na forma oral apenas. Diurético tiazídico foi prescrito para 7,9% dos pacientes. Betabloqueadores foram suspensos em 18,9 % dos pacientes que faziam uso prévio desta classe de medicamentos. Vasodilatadores endovenosos foram empregados em apenas 6,4% da população e dobutamina em 12,7%. Deslanosídeo C foi prescrito para 2,8% dos pacientes e heparina venosa plena para 19,3 %.

SCRA esteve associada a um maior uso de dobutamina (18% x 8,3%, OR 2,44 IC 95% 1,18 – 4,52, p 0,006), e diurético venoso contínuo (8,5% x 1,9%, OR 4,93, IC 95% 1,61 – 15,14, p 0,003) (Ver Gráfico 11).



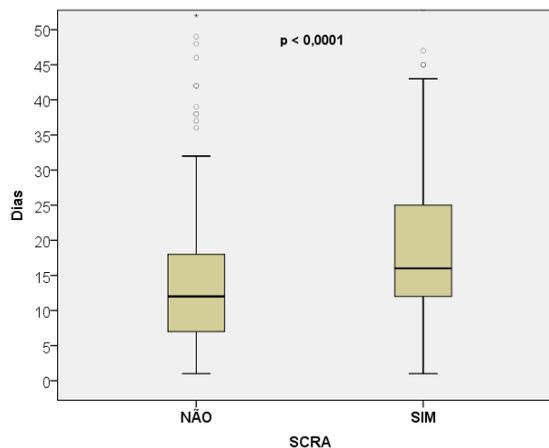
Legenda: SCRA – Síndrome cardiorenal aguda. (\*) Apenas 45,2% da população total fazia uso de beta-bloqueador previamente à internação. Os grupos foram comparados pelo teste do Qui-quadrado.

**Gráfico 11 – Medicamentos utilizados para compensação**

## 6.6 DESFECHOS HOSPITALARES

### 6.6.1 Tempo de internação hospitalar

A mediana do tempo de internação na população total foi de 14 (9-21) dias, sendo maior entre os pacientes com SCRA 16 (12-25) dias x 12 (7-18) dias;  $p < 0,0001$ ), conforme demonstrado no Gráfico 12.

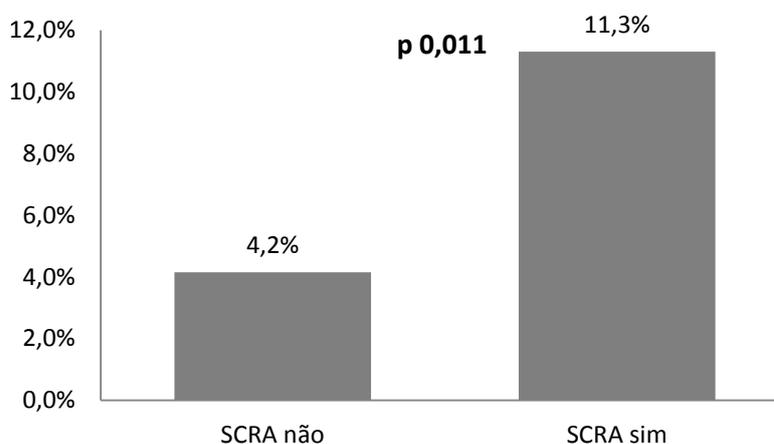


Legenda: SCRA – síndrome cardiorenal aguda; \* Teste U de Mann Whitney.

**Gráfico 12 – Tempo de internação**

### 6.6.2 Mortalidade hospitalar

Na população estudada ocorreram 29 óbitos. O grupo com SCRA apresentou maior mortalidade hospitalar (11,3% x 4,15%; OR: 2,94; IC 95%: 1,31 – 6,64; p 0,011) (Ver Gráfico 13).



Legenda: SCRA – Síndrome cardiorenal aguda. (\*) Teste do Qui-quadrado.

**Gráfico 13** – Impacto da SCRA na mortalidade hospitalar

A associação de SCRA com mortalidade hospitalar manteve-se, mesmo após ajuste pelo escore ADHERE através de regressão logística binária conforme apresentado na Tabela 14.

**Tabela 14** – Análise multivariada por regressão logística

	B	p - valor	OR	IC 95%	
				Inferior	Superior
<b>Constante</b>	-3,021	< 0,0001	0,049	-	-
<b>SCRA</b>	1,180	,006	3,254	1,411	7,506
<b>ADHERE*</b>	,231	,002	1,260	1,085	1,464

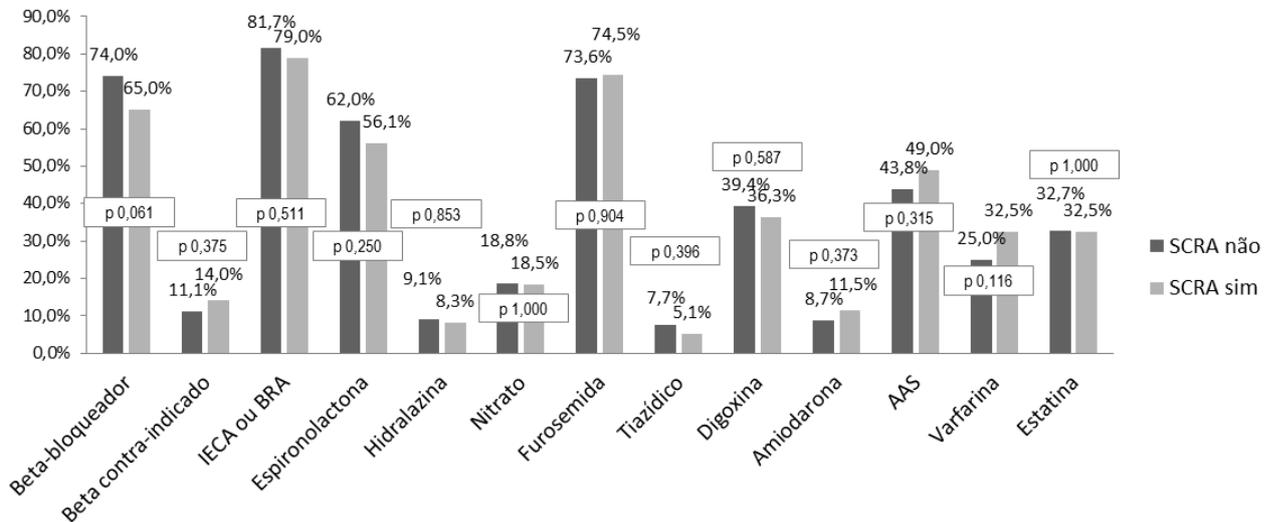
B: Constante de regressão, OR: Razão de Chances; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; SCRA: síndrome cardiorenal aguda; ADHERE: - Registro ADHERE de insuficiência cardíaca descompensada.

### 6.7 MEDICAMENTOS PRESCRITOS NA ALTA

365 pacientes receberam alta hospitalar e foram considerados para esta análise. No momento da alta, 70,1% dos pacientes recebeu prescrição de betabloqueadores e 12,3% apresentava contra-indicações ao uso destes fármacos. IECA ou BRA foi prescrito para 80,5% dos pacientes, espironolactona para 59,5%,

furosemda para 74% e tiazídico para 6,6%.

Ao comparar os grupos com e sem SCRA, observa-se uma tendência a menor prescrição de betabloqueador (64% x 75%) no grupo que apresentou SCRA durante a internação, sem obter, no entanto, significância estatística, conforme apresentado no Gráfico 14.

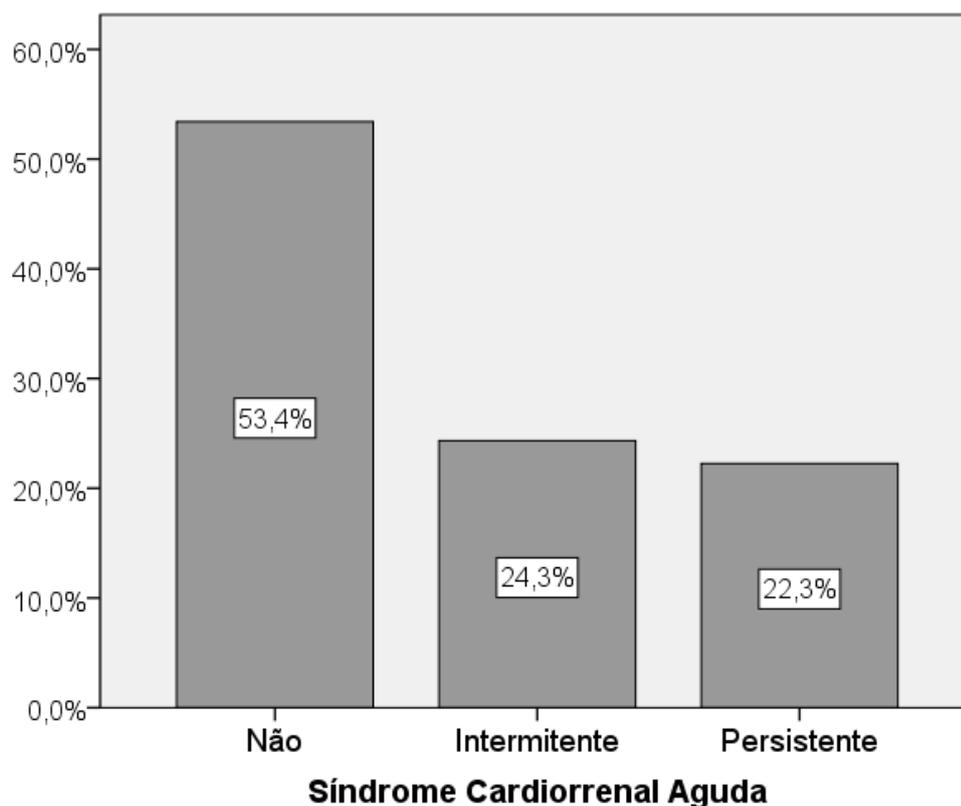


Legenda: SCRA – Síndrome cardiorenal aguda; IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina; BRA – Bloqueador do Receptor de angiotensina; AAS – ácido acetilsalicílico. Os grupos foram comparados pelo teste do Qui-quadrado.

**Gráfico 14:** Medicamentos prescritos na alta

## 6.8 INCIDÊNCIA DE SCRA ENTRE OS SOBREVIVENTES

A incidência total de SCRA foi de 46,6%, sendo intermitente em 24,3 % dos pacientes e, persistente em 22,3% (Ver Gráfico 15).

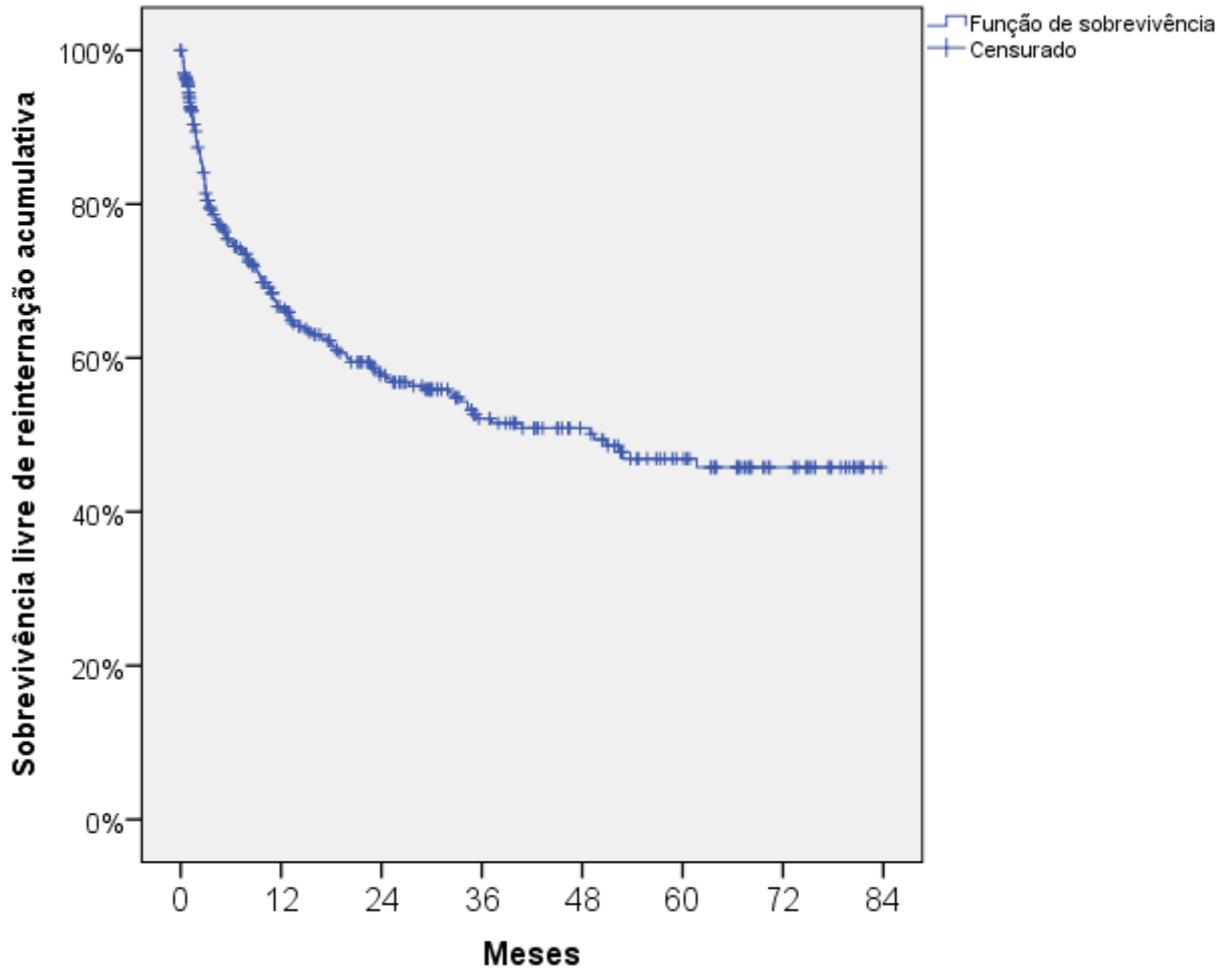


**Gráfico 15** – Incidência de SCRA entre os sobreviventes

## 6.9 DESFECHOS APÓS A ALTA HOSPITALAR

### 6.9.1 Reinternações por ICD no HUCFF

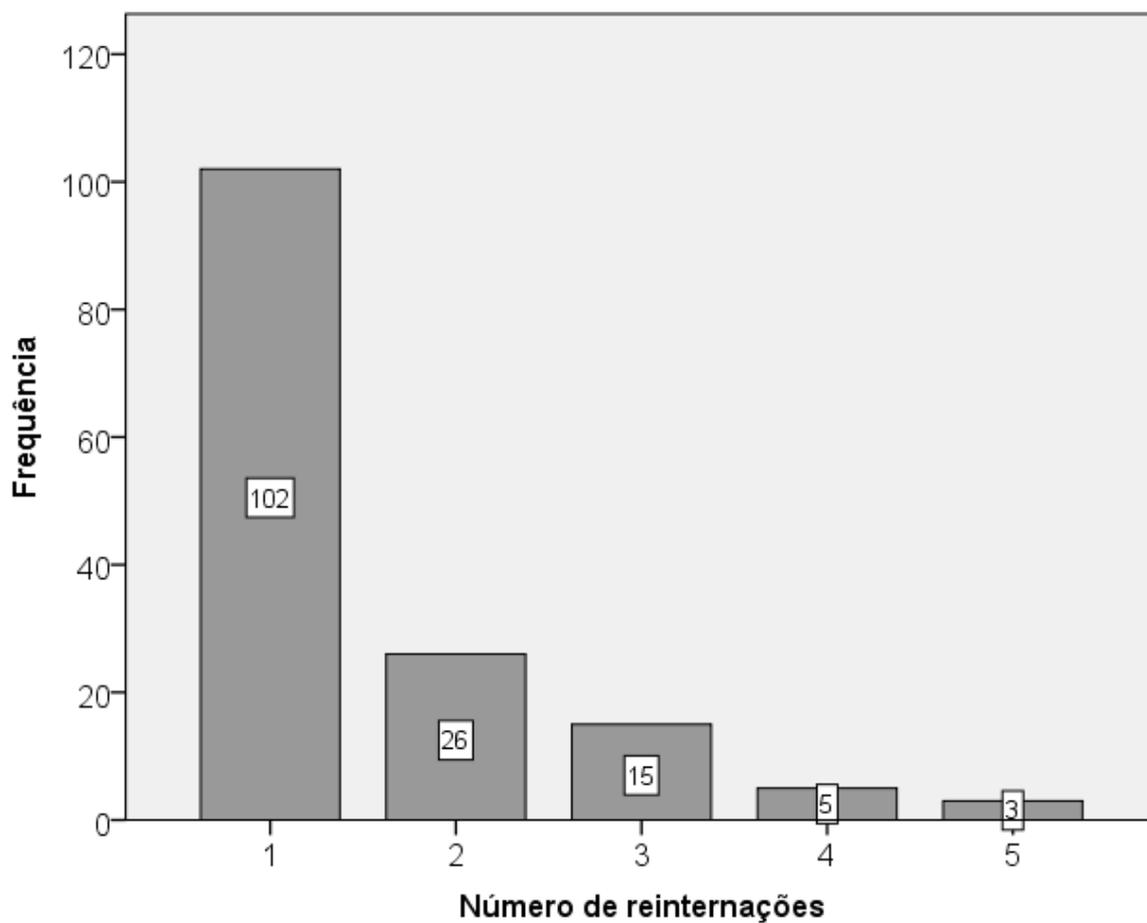
Após a alta hospitalar, 151 pacientes (41,4%) apresentaram ao menos uma reinternação por ICD, no HUCFF. 55,62% das primeiras reinternações por ICD ocorreram nos seis primeiros meses após a alta hospitalar. No Gráfico 16, está representada a curva de sobrevida livre de reinternação hospitalar por ICD no HUCFF e o número de pacientes sob risco ao longo do tempo. Observa-se taxa de sobrevida livre de reinternação, em seis meses, próximo a 64,1% e, em um ano, 51,23%. A mediana do tempo de seguimento até a primeira reinternação foi de 12,93 (2,95-35,6) meses, com um tempo máximo de seguimento de 83,67 meses.



<b>Total</b>	365	187	131	90	68	45	22	0
--------------	-----	-----	-----	----	----	----	----	---

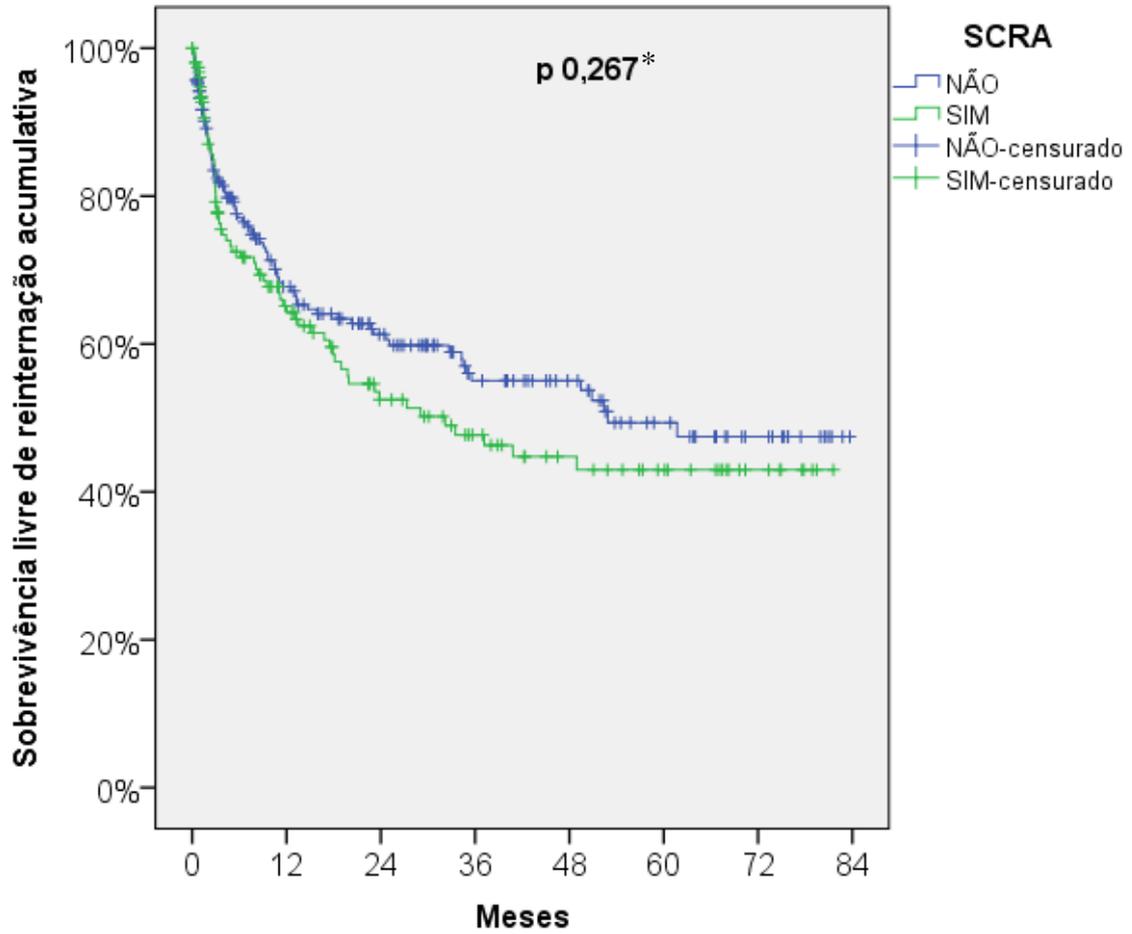
**Gráfico 16** – Curva de sobrevivência livre de reinternação por ICD no HUCFF da população total

O Gráfico 17 apresenta a distribuição do número de reinternações por paciente. Observa-se que 102 pacientes (67,55%) apresentaram apenas uma reinternação no período do estudo. O máximo de reinternações no período estudado foi de cinco eventos, em três pacientes (1,99%).



**Gráfico 17** – Frequência de reinternações por ICD no HUCFF

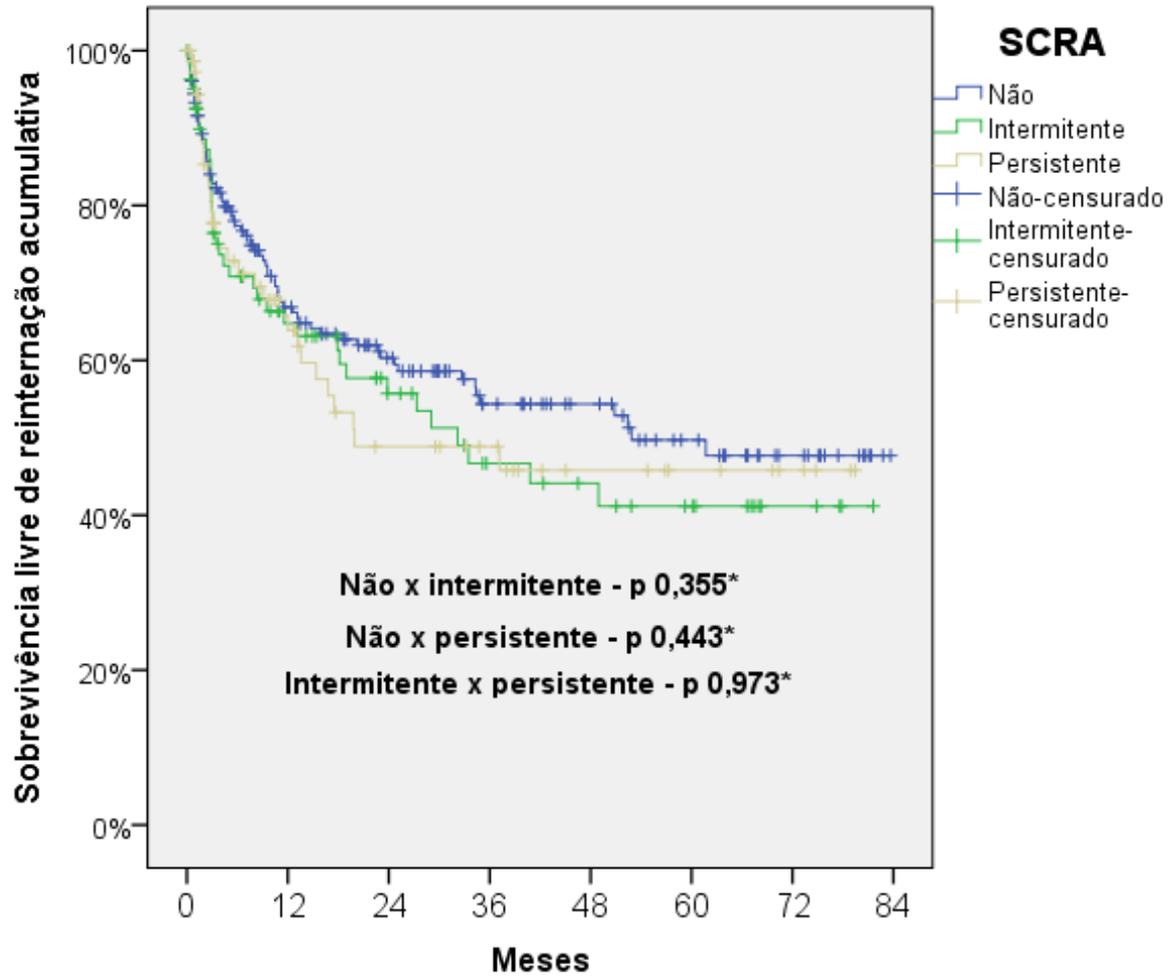
SCRA não esteve associada à reinternação por ICD quando avaliada em qualquer momento da internação (Gráfico 18), ou em seus estratos intermitente e persistente (Gráficos 19) no período total de seguimento ou nas análises interinas (Tabela 15).



<b>SCRA não</b>	208	113	83	55	43	27	14	0
<b>SCRA sim</b>	157	74	48	35	25	18	8	0
<b>Total</b>	365	187	131	90	68	45	22	0

SCRA – síndrome cardiorenal aguda. (\*) Teste de Log-Rank

**Gráfico 18** – Curva de sobrevida livre de reinternação por ICD no HUCFF dos grupos com e sem SCRA



<b>SCRA não</b>	180	99	72	48	38	26	13	0
<b>Intermitente</b>	82	40	27	18	15	11	4	0
<b>Persistente</b>	75	34	21	17	10	7	4	0
<b>Total</b>	337	173	120	83	63	44	21	0

SCRA – síndrome cardiorrenal aguda. (\*) Teste de Log-Rank

**Gráfico 19** – Curva de sobrevida livre de reinternação por ICD no HUCFF dos grupos sem SCRA e com SCRA estratificada

**Tabela 15** - Comparação da sobrevida livre de reinternação por ICD no HUCFF de acordo com o tipo de SCRA e o tempo de seguimento

Meses	Log-Rank - p valor			
	SCRA sim x SCRA não			SCRA intermitente
	Total	Intermitente	Persistente	X persistente
1	0,237	0,597	0,215	0,472
6	0,717	0,308	0,515	0,810
12	0,279	0,650	0,800	0,890
24	0,221	0,518	0,236	0,613
36	0,252	0,379	0,412	0,972
48	0,177	0,305	0,325	0,949
60	0,239	0,325	0,413	0,973
72	0,267	0,355	0,443	0,973
<b>83,67</b>	0,267	0,355	0,443	0,973

ICD – insuficiência cardíaca descompensada; HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; SCRA - síndrome cardiorrenal aguda.

## 6.9.2 Mortalidade após a alta hospitalar

### 6.9.2.1 Avaliação da acurácia do relacionamento probabilístico de dados entre o banco de dados do estudo e do SIM

Dos 365 pacientes que sobreviveram à primeira internação por ICD no HUCFF, 178 (48,76%) apresentavam seu estado vital conhecido em 31 de dezembro de 2012 (através de registro no PEP). Destes, 93 (52,24%) faleceram no período avaliado. O relacionamento com a base de dados do SIM identificou 92 óbitos.

Na Tabela 16, encontram-se os dados de ocorrência de óbito obtidos pelos dados do PEP (padrão-ouro) e pelo relacionamento probabilístico com o banco de dados do SIM. O seguimento passivo não identificou um óbito (falso-negativo) e não classificou nenhum paciente incorretamente como tendo falecido (falso-positivo).

**Tabela 16** - Acurácia na identificação de óbitos através do relacionamento probabilístico com a DO em relação à informação do PEP (padrão ouro)

Relacionamento probabilístico - DO	Padrão-ouro - PEP		Total
	Óbito	Vivo	
Óbito	92	0	92
Vivo	1	85	86
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>85</b>	<b>178</b>

PEP – prontuário eletrônico do paciente; DO – declaração de óbito

Sensibilidade: 98,92%

Valor preditivo positivo: 100%

Acurácia: 99,44%

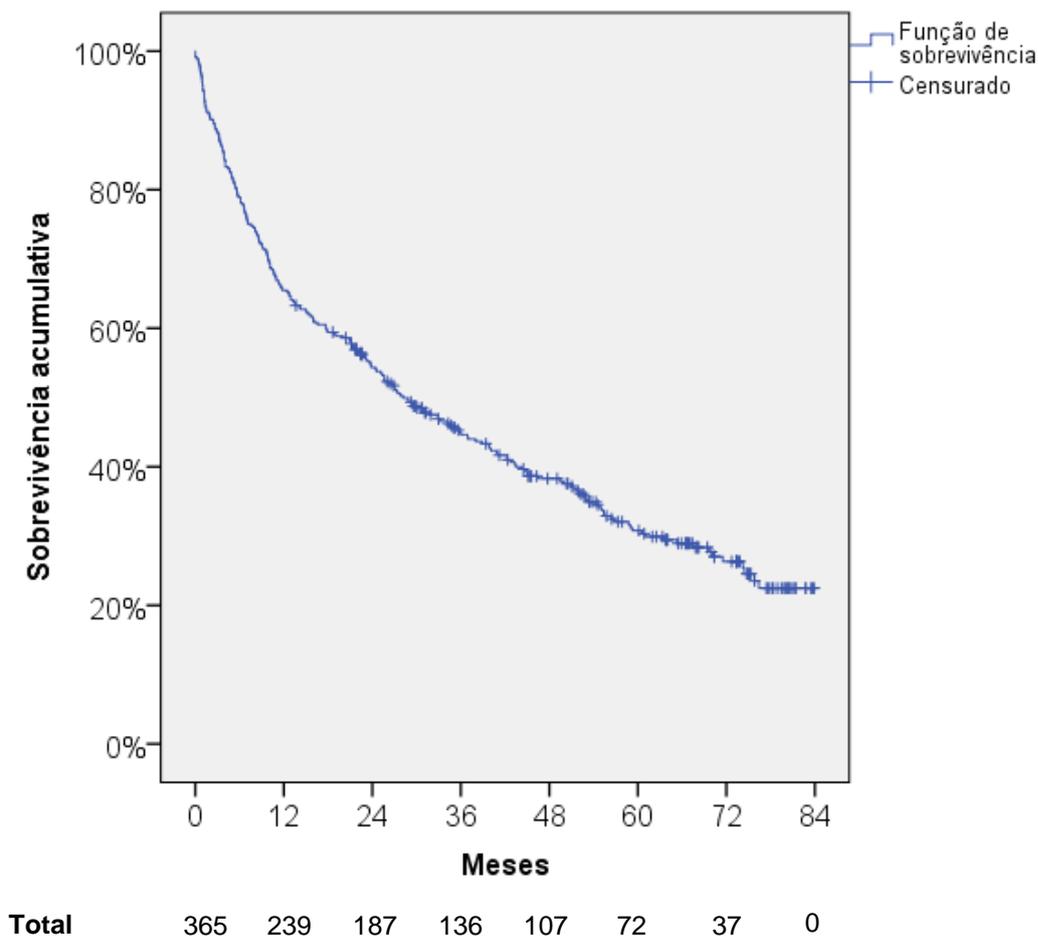
Especificidade: 100%

Valor preditivo negativo: 98,83%

A sensibilidade foi de 98,92%, enquanto a especificidade foi de 100%. Os valores preditivo positivo e preditivo negativo foram iguais a 100% e 98,3%, respectivamente e a acurácia 99,44%.

#### 6.9.2.2 Sobrevida após a alta hospitalar

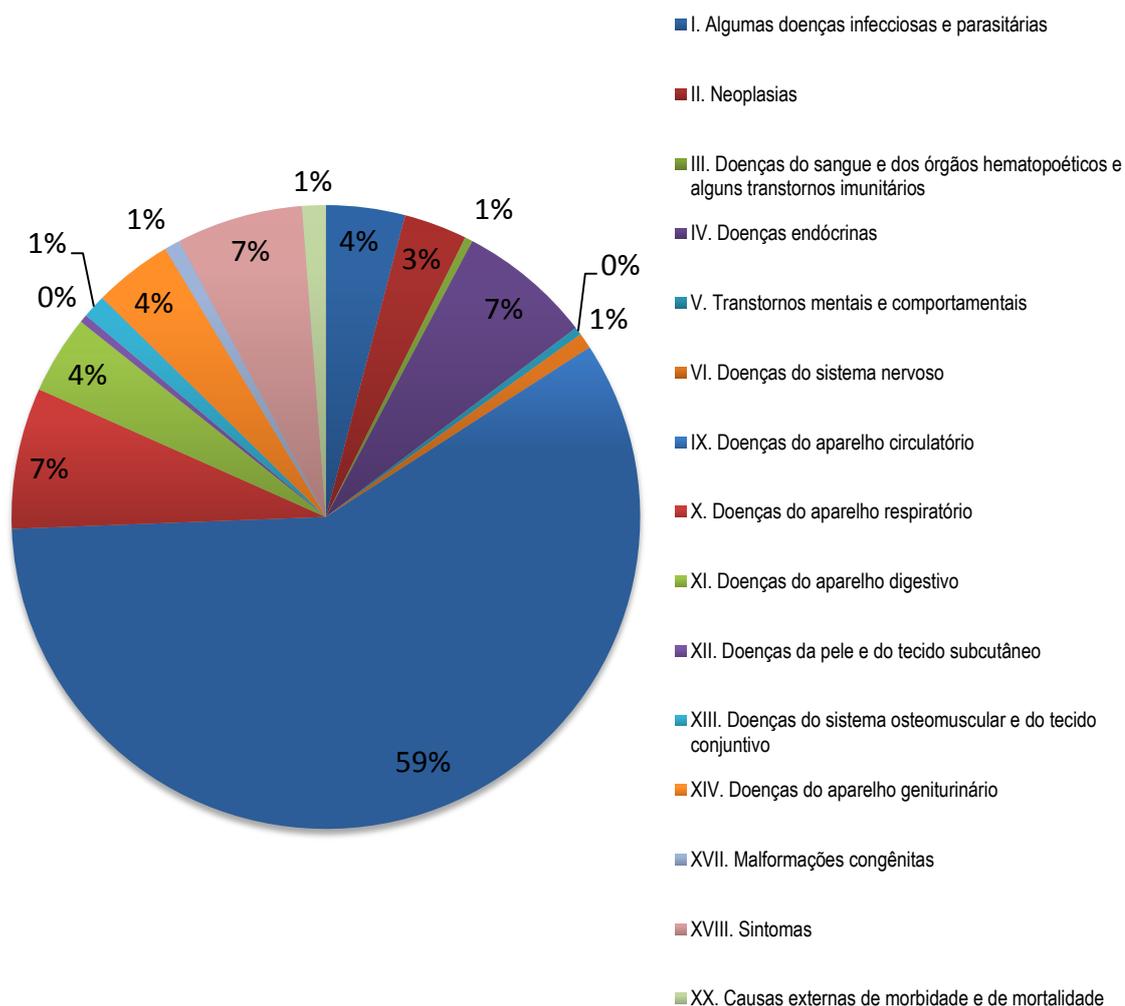
Foram identificados 248 (67,9% da população total) óbitos através de busca no PEP e do relacionamento probabilístico com o banco de dados do SIM. 85 (23,29%) estavam vivos até 31/12/2012 conforme registro no PEP e 32 (8,77%) não tinham seguimento completo no PEP, nem foram encontrados no relacionamento probabilístico com o banco do SIM, sendo considerados como vivos. A mediana do tempo de seguimento até o óbito foi de 25,6 meses (17,31 – 53,03) com um tempo de seguimento máximo de 83,9 meses (Ver Gráfico 20).



**Gráfico 20** – Curva de sobrevida da população total

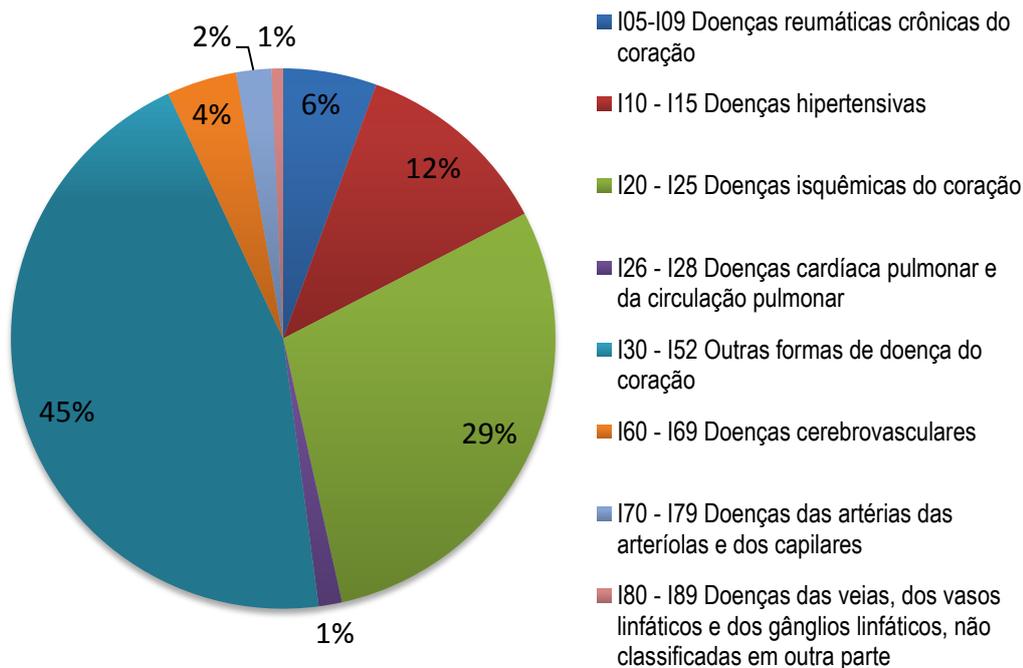
### 6.9.2.3 Análise das principais causas de óbito

No Gráfico 21, são apresentadas as causas básicas de óbito, classificadas de acordo com o capítulo da CID 10, dos 248 pacientes falecidos após a alta. A principal causa de morte foram as doenças do aparelho circulatório, respondendo por 58,5 % dos óbitos.



**Gráfico 21** – Óbitos após a alta hospitalar por capítulo da CID 10

Entre as doenças do aparelho circulatório, 45% dos óbitos foram devidos a outras formas de doença do coração (CIDs I30 a I52), 29% a doenças isquêmicas do coração, 12% a doenças hipertensivas e 6% a doenças reumáticas(Gráfico 22).



**Gráfico 22** – Óbitos após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório (CID I00 – I99)

Os códigos referentes à insuficiência cardíaca (I11, I50.0 – I50.9) foram citados como causa básica de óbito de 48 pacientes (19,35%). Quando analisadas todas as linhas da declaração de óbito, os códigos referentes à IC foram citados em 99 dos 248 óbitos (39,92%). Se os códigos referentes às miocardiopatias e cardiomegalia fossem associados aos códigos de IC identificaria-se IC como causa básica de 63 óbitos (25,4%).

Na Tabela 17, é apresentada a distribuição dos óbitos de acordo com o grupo da CID 10 e a presença de SCRA em qualquer momento durante a internação. A distribuição dos óbitos é bastante semelhante entre os grupos, à exceção da morte por causas cardiovasculares que é maior no grupo com SCRA.

Tabela 17 - Óbitos após a alta hospitalar por capítulo da CID 10

	Total (246)		SCRA não (134)		SCRA sim (112)	
	N	%	N	%	N	%
<b>I. Algumas doenças infecciosas e parasitárias</b>	10	4,1	6	4,5	4	3,6
<b>II. Neoplasias</b>	8	3,3	6	4,5	2	1,8
<b>III. Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários</b>	1	0,4	0	-	1	0,9
<b>IV. Doenças endócrinas</b>	17	6,9	10	7,5	7	6,3
<b>V. Transtornos mentais e comportamentais</b>	1	0,4	1	0,7	0	-
<b>VI. Doenças do sistema nervoso</b>	2	0,8	2	1,5	0	-
<b>IX. Doenças do aparelho circulatório</b>	144	58,5	74	55,2	70	62,5
<b>X. Doenças do aparelho respiratório</b>	18	7,3	11	8,2	7	6,3
<b>XI. Doenças do aparelho digestivo</b>	10	4,1	5	3,7	5	4,5
<b>XII. Doenças da pele e do tecido subcutâneo</b>	1	0,4	0	-	1	0,9
<b>XIII. Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo</b>	3	1,2	3	2,2	0	-
<b>XIV. Doenças do aparelho geniturinário</b>	10	4,1	5	3,7	5	4,5
<b>XVII. Malformações congênitas</b>	2	,8	2	1,5	0	-
<b>XVIII. Sintomas</b>	16	6,5	8	6,0	8	7,1
<b>XX. Causas externas de morbidade e de mortalidade</b>	3	1,2	1	,7	2	1,8

CID - Código Internacional de doenças; SCRA - síndrome cardiorenal aguda; N - número.

Na Tabela 18, é apresentada a distribuição dos óbitos por doenças do aparelho circulatório e a presença de SCRA em qualquer momento durante a internação. A distribuição dos óbitos é bastante semelhante entre os grupos, à exceção de uma maior prevalência de mortes por outras formas de doença do coração no grupo com SCRA.

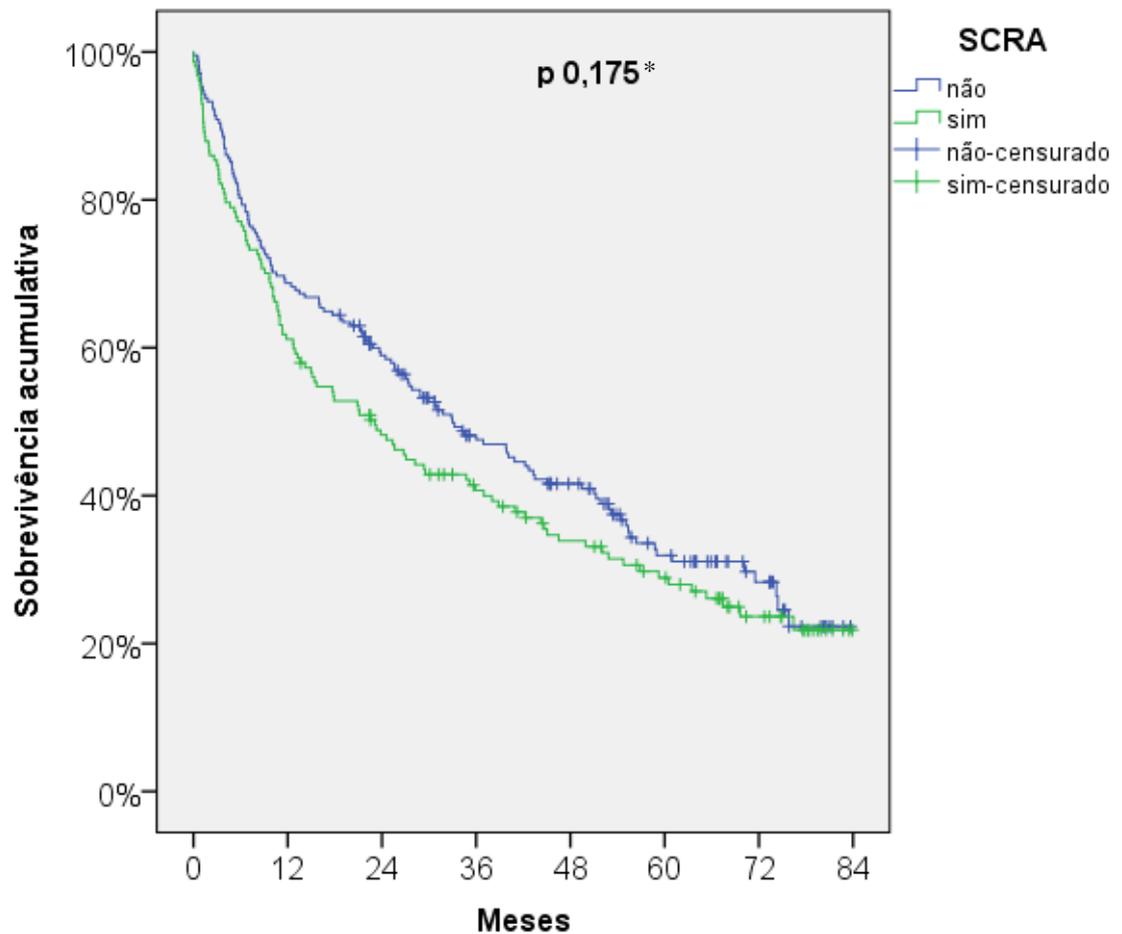
Tabela 18 - Óbitos após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório

	Total (144)		SCRA não (74)		SCRA sim (70)	
	N	%	N	%	N	%
<b>I05 - I09 – Doenças reumáticas crônicas do coração</b>	8	5,6	4	5,4	4	5,7
<b>I10 - I15 – Doenças hipertensivas</b>	17	11,8	9	12,2	8	11,4
<b>I20 - I25 – Doenças isquêmicas do coração</b>	42	29,2	22	29,7	20	28,6
<b>I26 - I28 – Doenças cardíaca pulmonar e da circulação pulmonar</b>	2	1,4	1	1,4	1	1,4
<b>I30 - I52 – Outras formas de doença do coração</b>	65	45,1	31	41,9	34	48,6
<b>I60 - I69 – Doenças cerebrovasculares</b>	6	4,2	4	5,4	2	2,9
<b>I70 - I79 – Doenças das artérias das arteríolas e dos capilares</b>	3	2,1	2	2,7	1	1,4
<b>I80 - I89 – Doenças das veias, dos vasos linfáticos e dos gânglios linfáticos, não classificadas em outra parte</b>	1	0,7	1	1,4	0	-

CID - Código Internacional de doenças; SCRA - síndrome cardiorenal aguda; N - número.

#### 6.9.2.4 Associação da SCRA com mortalidade após a alta hospitalar

SCRA não esteve estatisticamente associada à mortalidade após a alta hospitalar, quando avaliada em qualquer momento da internação ( $p 0,175$ ) (Ver Gráfico 23). Embora as curvas distanciem-se no período entre 12 e 36 meses, uma análise das curvas de sobrevida estratificadas por tempo de seguimento também não foi capaz de encontrar diferença entre as curvas dos grupos com e sem SCRA avaliada em qualquer momento da internação (Ver Tabela 19).

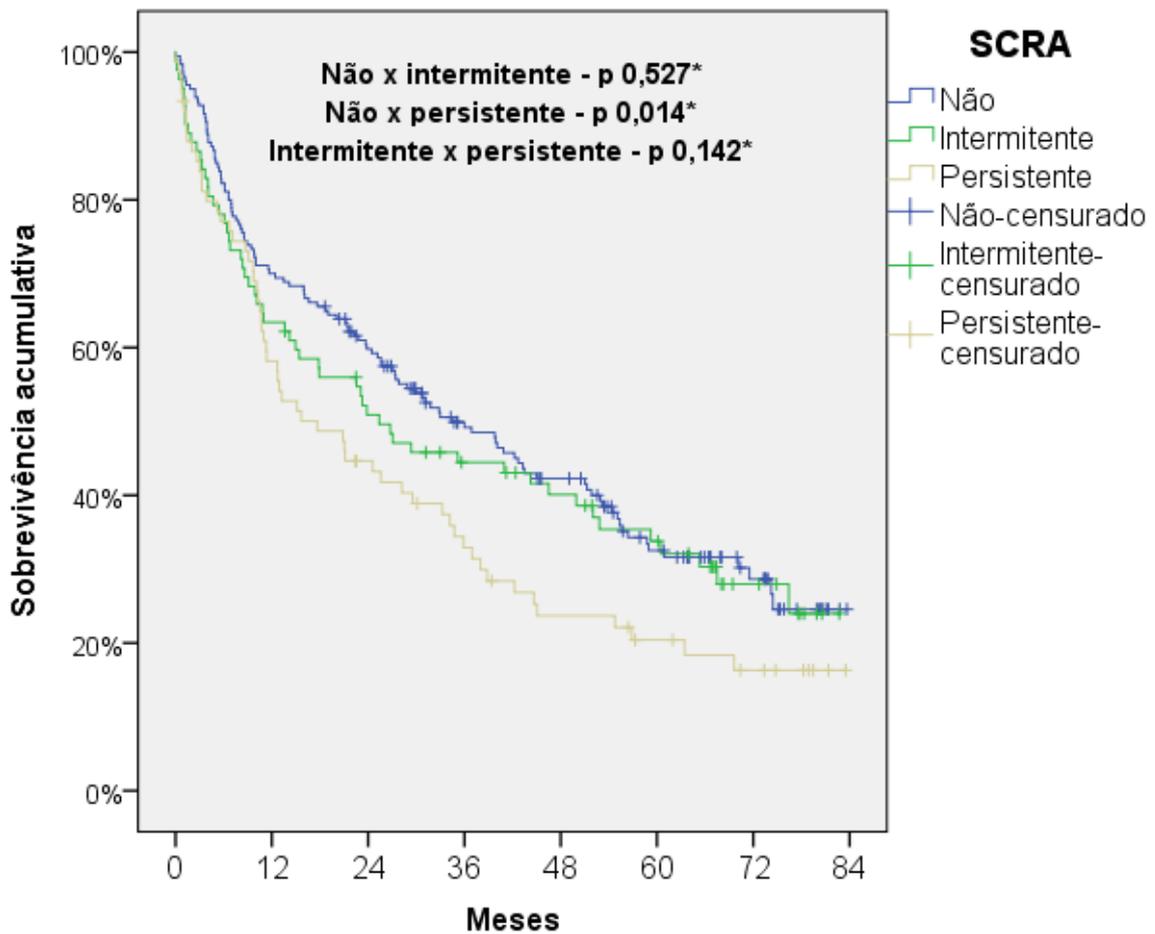


<b>SCRA não</b>	208	143	115	80	64	39	20	0
<b>SCRA sim</b>	157	96	72	56	43	33	17	0
<b>Total</b>	365	239	187	136	107	72	37	0

SCRA – síndrome cardiorrenal aguda. (\*) Teste de Log-Rank

**Gráfico 23** – Curva de sobrevida dos grupos com e sem SCRA

Quando a SCRA é estratificada em intermitente e persistente, observa-se que as curvas dos pacientes sem SCRA e com SCRA intermitente são muito semelhantes entre si. A curva dos pacientes com SCRA persistente revela, no entanto, uma maior mortalidade a partir do décimo segundo mês de seguimento (Gráfico 24 e Tabela 19). SCRA persistente apresentou OR 1,44 para morte após a alta hospitalar com IC 95% 1,078 – 1,943, p 0,014.



<b>SCRA não</b>	180	126	102	71	58	37	19	0
<b>Intermitente</b>	82	52	40	32	27	21	9	0
<b>Persistente</b>	75	43	31	22	15	11	3	0
<b>Total</b>	337	221	173	125	100	69	31	0

SCRA – síndrome cardiorenal aguda. (\*) Teste de Log-Rank

**Gráfico 24** – Curva de sobrevivência dos grupos sem SCRA e com SCRA estratificada

**Tabela 19** - Comparação da sobrevida de acordo com o tipo de SCRA e o tempo de seguimento

Meses	Log-Rank - p valor			
	Total	SCRA sim x SCRA não		SCRA intermitente X persistente
		Intermitente	Persistente	
1	0,529	0,532	0,106	0,433
6	0,371	0,352	0,189	0,738
12	0,130	0,247	0,051	0,506
24	0,052	0,156	<b>0,021</b>	0,391
36	0,107	0,309	<b>0,009</b>	0,193
48	0,084	0,442	<b>0,003</b>	0,078
60	0,173	0,607	<b>0,009</b>	0,095
72	0,129	0,503	<b>0,007</b>	0,100
<b>83,9</b>	0,175	0,527	<b>0,014</b>	0,142

SCRA - síndrome cardiorenal aguda.

#### 6.9.2.5 Análise multivariada da mortalidade após a alta hospitalar

Foram testados dois modelos para análise multivariada da mortalidade após a alta hospitalar. O primeiro modelo utilizou como definição de SCRA o aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL em qualquer momento da internação hospitalar (Ver Tabela 20). O segundo modelo utilizou como definição de SCRA o aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL que persiste até o momento da alta hospitalar (SCRA persistente), (Ver Tabela 21).

**Tabela 20** – Análise multivariada da mortalidade após a alta hospitalar utilizando-se como critério de SCRA o aumento da creatinina em qualquer momento da internação

	B	p valor	OR	IC 95%	
				Inferior	Superior
<b>Tempo de internação</b>	0,010	0,020	1,010	1,002	1,018
<b>Idade</b>	0,021	< 0,0001	1,021	1,011	1,031
<b>PA sistólica</b>	-0,012	< 0,0001	0,988	0,982	0,994

B: Constante de regressão, OR: Razão de Chances; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; PA: Pressão arterial

O primeiro modelo não encontrou associação entre o aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL em qualquer momento da internação e morte após a alta hospitalar. Neste modelo, as variáveis preditoras de mortalidade foram: tempo de internação ( $p$  0,020), idade ( $p < 0,0001$ ) e pressão arterial sistólica ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 21** – Análise multivariada da mortalidade após a alta hospitalar e SCRA persistente

	B	p valor	OR	IC 95%	
				Inferior	Superior
<b>SCRA persistente</b>	0,421	0,008	1,523	1,118	2,076
<b>Tempo de internação</b>	0,009	0,033	1,009	1,001	1,018
<b>Idade</b>	0,017	0,001	1,017	1,007	1,028
<b>PA sistólica</b>	-0,012	< 0,0001	0,988	0,982	0,995
<b>Fibrilação atrial</b>	0,289	0,045	1,335	1,006	1,771

B: Constante de regressão, OR: Razão de Chances; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; SCRA: síndrome cardiorenal aguda; PA: pressão arterial

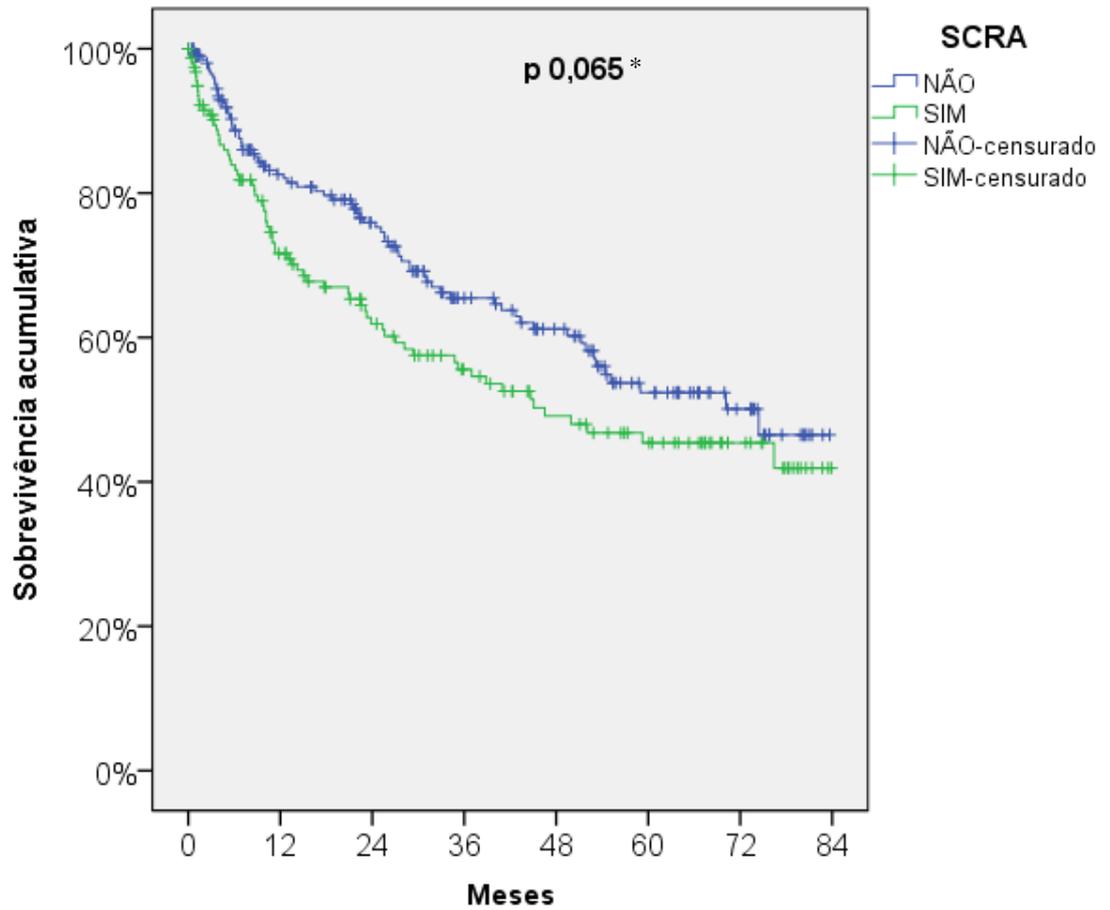
No segundo modelo as variáveis associadas à mortalidade após a alta hospitalar foram: SCRA persistente (0,008), tempo de internação (p 0,033), idade (p 0,001), pressão arterial sistólica (p < 0,0001) e fibrilação atrial (p 0,045).

#### 6.9.2.6 Associação entre SCRA e morte por doenças do aparelho circulatório após a alta hospitalar

Os Gráficos 25 e 26 mostram as curvas de sobrevida livre de morte por doenças do aparelho circulatório de acordo com a presença de SCRA ou SCRA estratificada. No Gráfico 25, as curvas dos pacientes com e sem SCRA divergem do primeiro ao quinto ano, sem obter significância estatística no período total (p 0,065).

No Gráfico 26, as curvas dos pacientes com SCRA intermitente e persistente são muito semelhante e divergem da curva dos pacientes sem SCRA do primeiro ao quinto ano, sem obter significância estatística pelo teste de Log Rank, quando avaliado o período total.

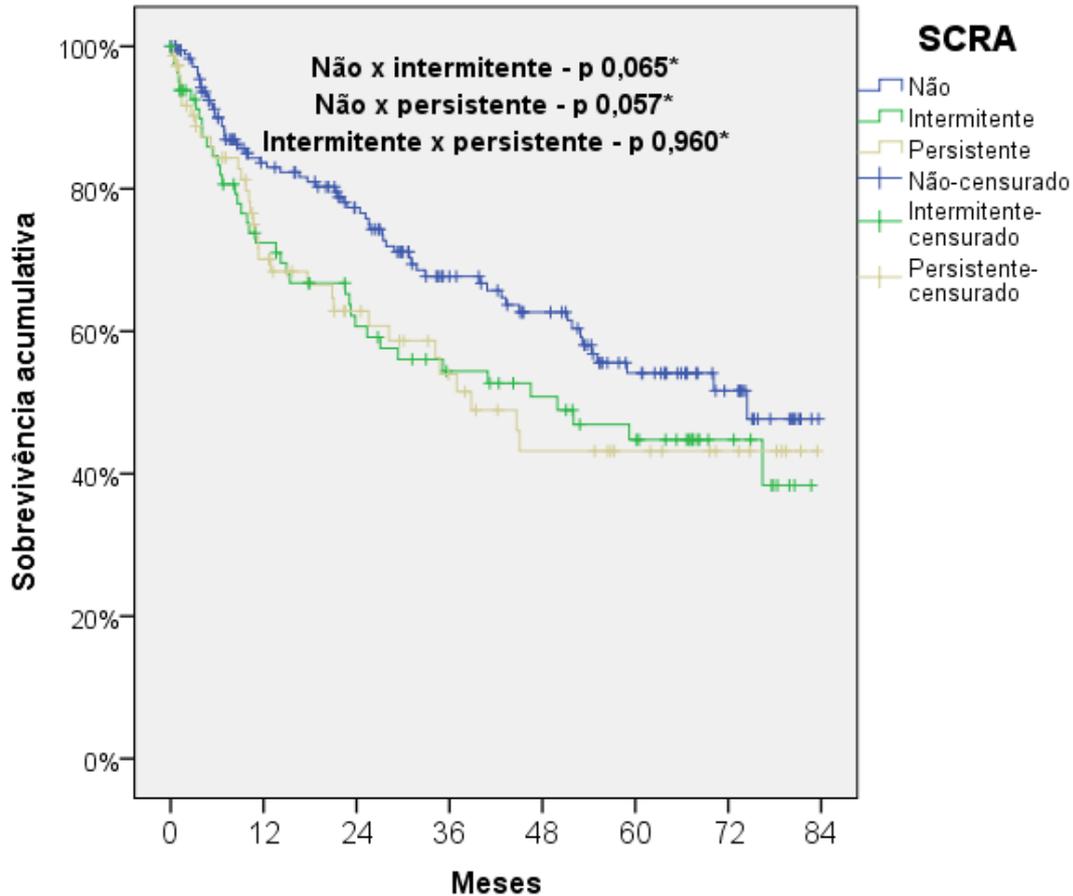
No entanto, a Tabela 22 mostra que entre doze e 60 meses de seguimento a mortalidade por doenças do aparelho circulatório diferente entre os pacientes com SCRA em qualquer momento da internação e o pacientes sem SCRA. O mesmo também ocorre entre doze e 48 meses nos pacientes com SCRA intermitente e entre doze e 72 meses nos pacientes com SCRA persistente.



<b>SCRA não</b>	207	143	115	80	64	39	20	0
<b>SCRA sim</b>	157	96	72	56	43	33	17	0
<b>Total</b>	365	239	187	136	107	72	37	0

SCRA – síndrome cardiorrenal aguda. (\*) Teste de Log-Rank

**Gráfico 25** – Curva de sobrevida livre de morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório dos grupos com e sem SCRA



<b>SCRA não</b>	180	126	102	71	58	37	19	0
<b>Intermitente</b>	82	52	40	32	27	21	9	0
<b>Persistente</b>	75	43	31	22	15	11	3	0
<b>Total</b>	337	221	173	125	100	69	31	0

SCRA – síndrome cardiorenal aguda. (\*) Teste de Log-Rank

**Gráfico 26** – Curva de sobrevivência livre de morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório dos grupos sem SCRA e com SCRA estratificada

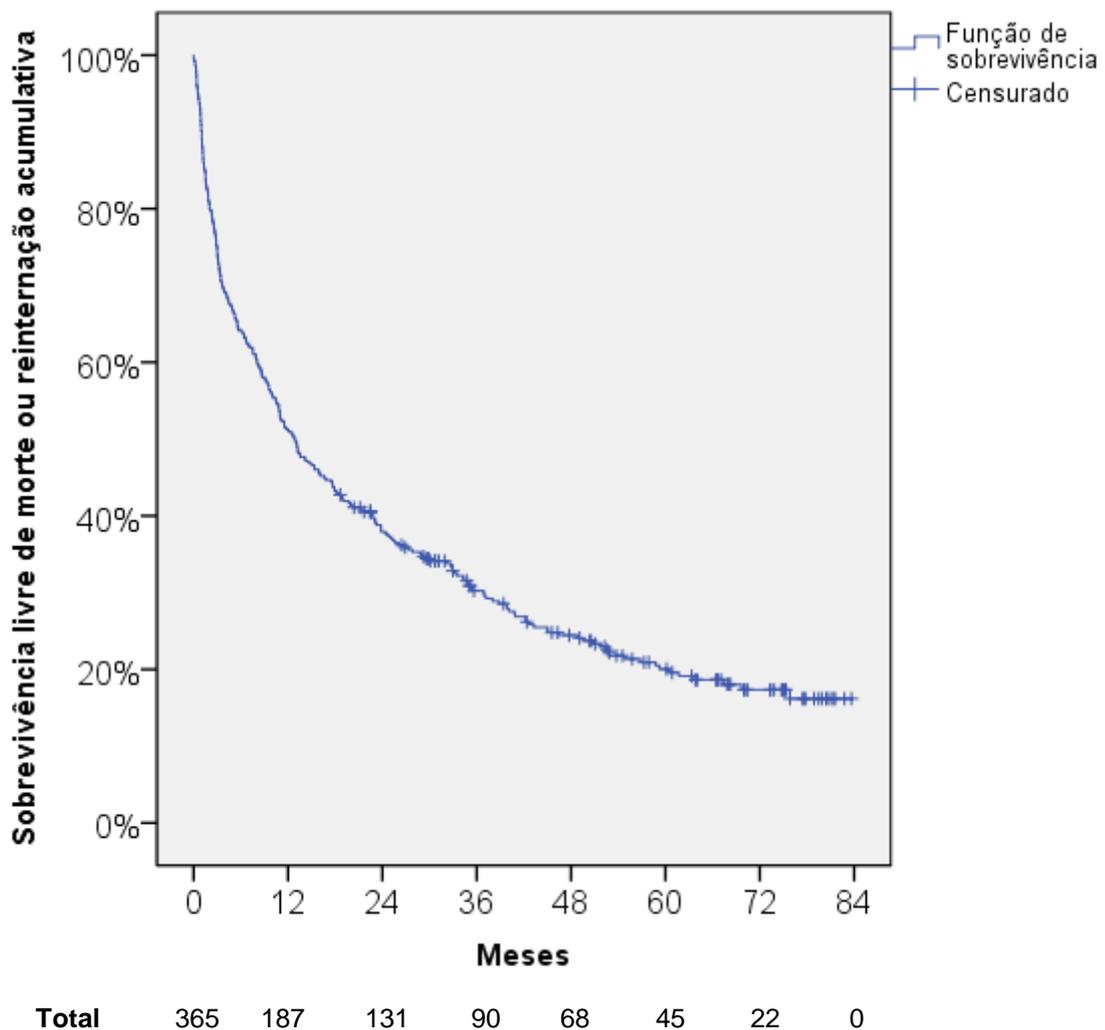
**Tabela 22** - Comparação da sobrevivência livre de morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório de acordo com o tipo de SCRA e o tempo de seguimento

Meses	Log-Rank - p valor			
	Total	SCRA sim x SCRA não		SCRA intermitente X persistente
		Intermitente	Persistente	
1	0,124	0,056	0,150	0,732
6	0,145	0,175	0,163	0,952
12	<b>0,017</b>	<b>0,035</b>	<b>0,022</b>	0,860
24	<b>0,009</b>	<b>0,008</b>	<b>0,032</b>	0,859
36	<b>0,032</b>	<b>0,027</b>	<b>0,036</b>	0,989
48	<b>0,019</b>	<b>0,038</b>	<b>0,011</b>	0,675
60	<b>0,050</b>	0,057	<b>0,039</b>	0,880
72	0,061	0,067	<b>0,046</b>	0,880
<b>83,9</b>	0,065	0,065	<b>0,057</b>	0,960

SCRA - síndrome cardiorenal aguda.

### 6.9.3 Morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF

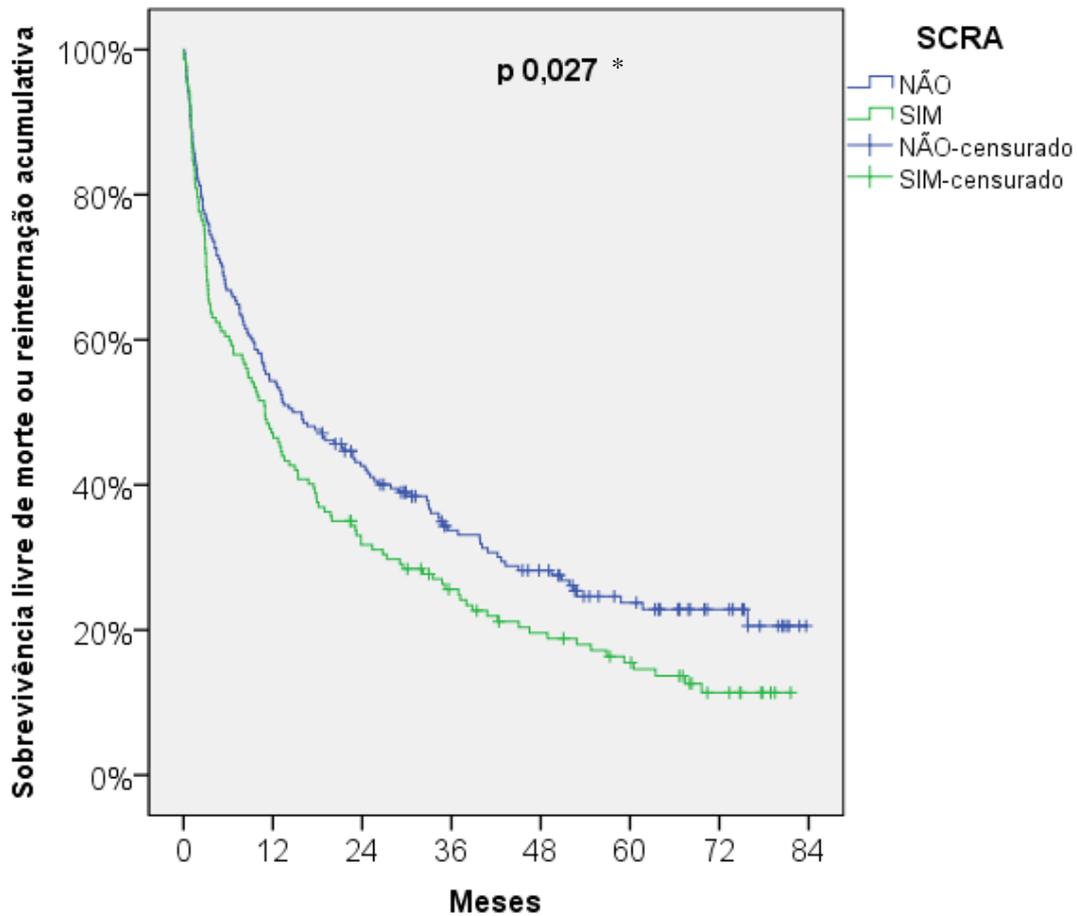
Após a alta hospitalar, 285 pacientes (78,08%) foram reinternados por ICD no HUCFF ou faleceram. Foram registrados 131 eventos (45,96%) nos primeiros seis meses e 178 (62,45%) no primeiro ano. A mediana do tempo de seguimento foi de 12,93 (9,81 – 16,05 meses) (Ver Gráfico 27).



**Gráfico 27** – Curva de sobrevivência livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF da população total

SCRA esteve associada ao desfecho conjunto morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF, quando avaliada em qualquer momento da internação (OR 1,3, IC 95% 1,03 – 1,64, p 0,027) (Ver Gráfico 28), ou na sua forma persistente (OR 1,36, IC 95% 1,03 – 1,80, p 0,031). No Gráfico 29, observa-se que

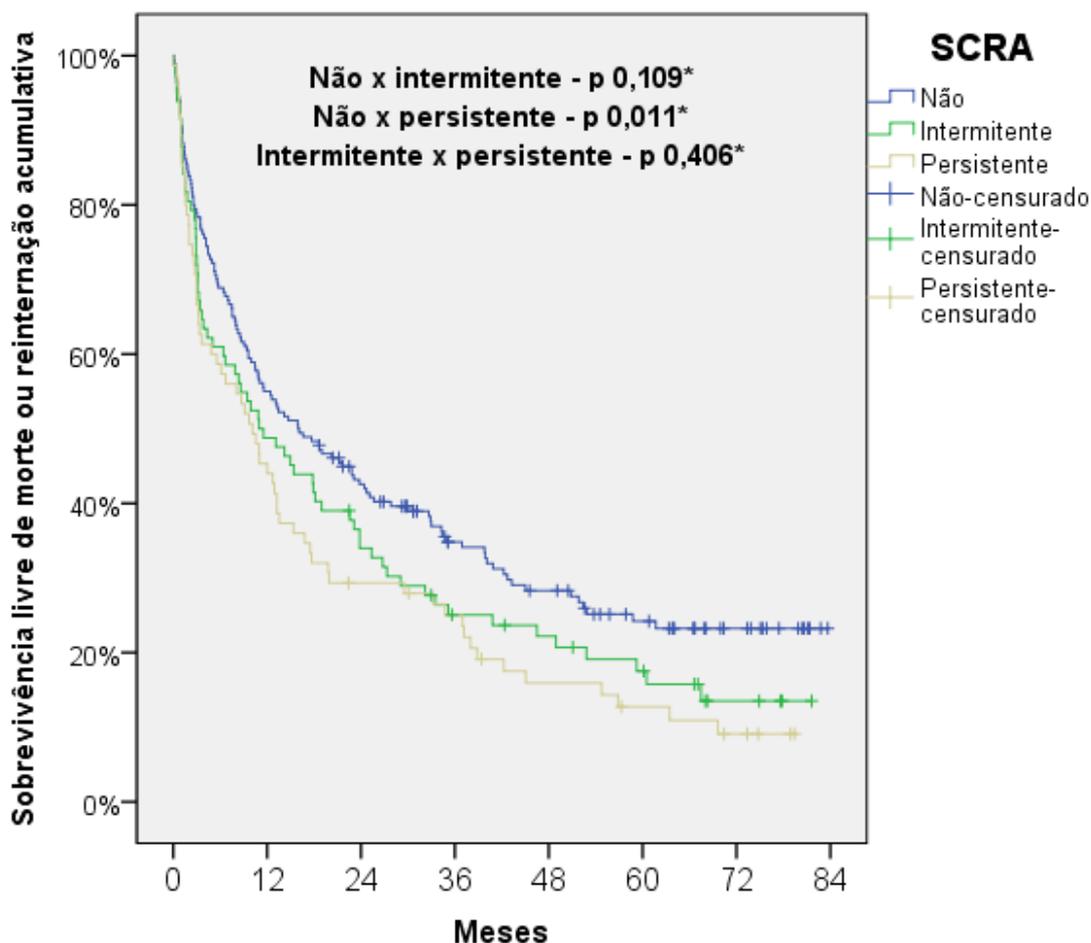
apesar das curvas de SCRA intermitente e persistente serem bem separadas da curva dos pacientes sem SCRA, apenas SCRA persistente esteve associada a maior ocorrência do desfecho composto.



<b>SCRA não</b>	208	113	83	55	43	27	14	0
<b>SCRA sim</b>	157	74	48	35	25	18	8	0
<b>Total</b>	365	187	131	90	68	45	22	0

SCRA – síndrome cardiorenal aguda. (\*) Teste de Log-Rank

**Gráfico 28** – Curva de sobrevivência livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF dos grupos com e sem SCRA



<b>SCRA não</b>	180	99	72	48	38	26	13	0
<b>Intermitente</b>	82	40	27	18	14	11	4	0
<b>Persistente</b>	75	34	21	17	10	7	4	0
<b>Total</b>	337	173	120	83	63	44	21	0

SCRA – síndrome cardiorenal aguda. (\*) Teste de Log-Rank

**Gráfico 29** – Curva de sobrevivência livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF dos grupos sem SCRA e com SCRA estratificada

A Tabela 23 revela que diferença de sobrevivência livre de morte ou reinternação por ICD no HUCFF entre os pacientes com SCRA em qualquer momento da internação e sem SCRA só é estatisticamente significativa a partir do 48º. mês de seguimento. A mesma tabela demonstra que a diferença de sobrevivência entre os pacientes com SCRA persistente e sem SCRA já pode ser observada a partir do segundo ano de seguimento.

**Tabela 23** - Comparação da sobrevida livre de morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF de acordo com o tipo de SCRA e o tempo de seguimento

Meses	Log-Rank - p valor			
	Total	SCRA sim x SCRA não		SCRA intermitente
		Intermitente	Persistente	X persistente
1	0,608	0,839	0,772	0,675
6	0,203	0,189	0,098	0,733
12	0,163	0,276	0,114	0,654
24	0,221	0,173	<b>0,003</b>	0,456
36	0,066	0,115	<b>0,005</b>	0,679
48	<b>0,046</b>	0,177	<b>0,002</b>	0,390
60	<b>0,042</b>	0,159	<b>0,019</b>	0,408
72	<b>0,024</b>	0,109	<b>0,011</b>	0,406
<b>83,67</b>	<b>0,027</b>	0,109	<b>0,011</b>	0,406

SCRA - síndrome cardiorenal aguda.

## 7 DISCUSSÃO

A presença de disfunção renal à admissão, em pacientes admitidos com insuficiência cardíaca descompensada, é amplamente reconhecida como um marcador de mau prognóstico hospitalar (FONAROW, 2005; SMITH, 2006 e DAMMAN 2014). Mais recentemente, identificou-se que uma piora evolutiva da função renal durante uma internação por ICD, também conhecida como síndrome cardiorenal aguda, ocorre de forma frequente e está associada a uma maior mortalidade hospitalar de forma independente da função renal basal do paciente, conforme apresentado na tabela 5.

No entanto, ainda existe controvérsia na literatura acerca do real impacto da SCRA no prognóstico após a alta hospitalar em pacientes admitidos por ICD. Dentre os 35 estudos incluídos na revisão da literatura, 17 mostraram associação entre SCRA e mortalidade após a alta hospitalar e 18 não. Esta falta de convergência entre os resultados apresentados poderia ser explicada pelos seguintes fatores:

- falta de uma definição única para o diagnóstico de SCRA;
- emprego de diferentes critérios de inclusão e exclusão nos diferentes estudos;
- diferentes tempos de seguimento das populações estudadas.

Este é o primeiro trabalho nacional a estudar o impacto da SCRA nos desfechos após a alta hospitalar. Ele traz como diferenciais: o terceiro maior tempo de seguimento entre os estudos avaliados; a comparação entre a avaliação de SCRA em qualquer momento da internação e SCRA estratificada em intermitente e persistente; a busca do desfecho de mortalidade através do relacionamento probabilístico de dados com o banco do SIM; a avaliação e comparação das causas básicas de óbito entre os pacientes com e sem SCRA.

### 7.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Conforme mencionado em seção anterior, neste estudo, foram incluídos 394 pacientes que foram internados em um hospital universitário em um período de seis anos (janeiro de 2006 a dezembro de 2011). A maioria dos estudos descritos

(Apêndice A), incluiu pacientes por um período menor (3,5 anos em média). A mediana do tempo de internação foi de 14 dias, sendo superior à de todos os estudos analisados que foi de quatro (LANFEAR, 2011) a 13 dias (METRA, 2008).

A mortalidade intrahospitalar encontrada foi 7,36%, dentro da faixa encontrada pelos demais estudos sobre SCRA: 0,83% (METRA, 2012) a 19% (CLARCK, 2013). No entanto, a mortalidade encontrada foi quase o dobro da descrita por grandes registros de IC como o ADHERE (4%) (ADAMS, 2005) e o OPTIMIZE-HF (3,8%) (FONAROW, 2007 e O'CONNOR, 2008), porém, inferior à mortalidade registrada no SUS no período de 2008 a 2014 para o Brasil (9,1%), para o estado (11,1%) e para o município do Rio de Janeiro (18,05%). Ela foi inferior ainda à mortalidade registrada no estudo BREATHE (12,6%) (ALBUQUERQUE, 2015).

Quanto às características clínicas dos pacientes incluídos no estudo (tabelas 10 a 12), observa-se uma população mais jovem (64,6 anos) que a média de idade descrita pelos estudos incluídos na revisão (73,8 anos), porém com a mesma média da população incluída no registro BREATHE (64,1 anos). Este dado é reflexo da maior expectativa de vida nos EUA e nos países europeus. Nos EUA, cerca de 80% dos pacientes admitidos por ICD tem idade superior a 65 anos (HUNT, 2005).

O sexo masculino respondeu por pouco mais da metade dos pacientes incluídos (53,3%), semelhante à média dos estudos incluídos (51%), apresentando prevalência superior ao Registro BREATHE (40%).

Houve predomínio de etiologia isquêmica (37,6%) na população estudada, compatível com os achados do Registro BREATHE (30,3%) e, em consonância com a maioria dos estudos que investigaram a SCRA na ICD que reportaram uma prevalência média de doença arterial coronariana de 46,86% (Apêndice B).

Entre os pacientes estudados 83,15% apresentavam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), sendo a disfunção grave em 60,4% da população. Entre a amostra que realizou ecocardiograma a mediana da FE do ventrículo esquerdo foi de 34 %, valor inferior ao encontrado tanto no Registro BREATHE (38,8%), quanto nos artigos revisados (35,58%).

A alta prevalência de ICFER encontrada poderia ser justificada pela subnotificação de casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Por apresentar fração de ejeção dentro dos limites normais, é possível que

muitos destes pacientes não tenham recebido o diagnóstico de IC no momento da alta hospitalar, especialmente em internações fora da enfermaria de cardiologia.

Em relação às comorbidades, destaca-se elevada prevalência de pacientes hipertensos (71,8%), bastante semelhante ao descrito pelo registro BREATHE (70,8%) e pelo registro ADHERE (cerca de 71%) (FONAROW, 2005) e um pouco superior à média dos estudos revisados sobre o SCRA na ICD (66,13%) (apêndice 2).

Os registros BREATHE (ALBUQUERQUE, 2015), OPTIMIZE-HF (O,CONNOR, 2008) e ADHERE (FONAROW, 2005) descrevem cerca de um terço da população portadora de fibrilação atrial. Na população estudada encontrou-se uma prevalência de 36% de fibrilação atrial à admissão hospitalar. A prevalência de diabetes mellitus, no entanto, foi inferior à descrita no registro BREATHE (34%) (ALBUQUERQUE, 2015) e inferior à média das prevalências dos estudos incluídos na revisão da literatura (37,66%) (Apêndice B).

A prevalência de insuficiência renal crônica (20%) foi um pouco inferior a do registro BREATHE (24,1%) (ALBUQUERQUE, 2015) e muito inferior à descrita nas metanálises de SMITH (2006) e DAMMAN (2014). SMITH (2006) analisou dados brutos de prevalência de IRC na IC em doze estudos e encontrou uma prevalência total de disfunção renal moderada à severa (creatinina  $\geq 1,5$  mg/dL ou TFG  $< 53$  mL/min) de 29%. Quando analisados apenas os estudos de pacientes hospitalizados, esta prevalência elevou-se para 32%. DAMMAN (2014) encontrou uma prevalência total de IRC em pacientes com IC de 32% e de 53% em pacientes com ICD.

O diagnóstico de IRC prévia foi feito com base no registro deste diagnóstico em prontuário, não sendo baseado na medida da TFG. Quando se compara a prevalência de TFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> com o diagnóstico de IRC descrito em prontuário, observa-se uma discordância entre eles: 51% x 20%, respectivamente.

HEYWOOD (2007) avaliou a presença de disfunção renal em pacientes com ICD, inscritos no registro ADHERE. Ele observou que 63,6% dos pacientes apresentavam TFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, no entanto, apenas 33,4% dos homens e 27,3% das mulheres tinham o diagnóstico de IRC registrado em seus prontuários.

Antes de aceitar a TFG calculada à admissão como marcador de IRC, deve-se questionar se a creatinina admissional, em um paciente com ICD, é uma medida válida para estimativa da TFG, já que a descompensação da IC poderia levar ao seu

aumento, antes mesmo da admissão.

A média da creatinina na admissão encontrada no presente estudo (1,2 mg/dL) foi inferior à encontrada no registro BREATHE (1,7 mg/dL) (ALBUQUERQUE, 2015) e à mediana dos estudos incluídos na revisão (1,49 mg/dL) (apêndice 2).

Quanto aos medicamentos em uso no momento da admissão, observa-se uma subutilização de espironolactona (47,4%) e de betabloqueadores (51,4%) em relação ao preconizado pelas diretrizes de IC (BOCCHI, 2009). Durante a internação, o uso de vasodilatadores endovenosos, dobutamina e diuréticos de alça foi semelhante ao encontrado no registro BREATHE (ALBUQUERQUE, 2015), porém muito inferior ao encontrado no estudo de BARRETO (2008) em que 63% dos pacientes fizeram uso de inotrópicos para compensação clínica.

No momento da alta hospitalar, observa-se um aumento na prescrição de todas as classes medicamentosas, à excessão de nitrato e diurético tiazídico. ABELIN, 2011, comparou o uso de betabloqueadores no período anterior (2006 a 2007) com o período posterior (2008 a 2009) à implantação da clínica de IC no HUCFF e observou expressivo aumento na prescrição de betabloqueadores à alta hospitalar (67% x 79%, p 0,016), muito próximo ao preconizado pelas sociedades de cardiologia em todo o mundo.

A mediana do tempo de internação total foi quase o dobro da dos estudos internacionais, sendo inferior apenas à encontrada por MATOS JR (2013) em Salvador, Bahia. Esta longa permanência pode estar associada à baixa resolutividade dos serviços públicos de saúde do país.

## 7.2 DESFECHOS HOSPITALARES

Os resultados obtidos neste trabalho indicam que a SCRA foi frequente na população estudada e esteve associada a uma maior mortalidade hospitalar e a um maior tempo de internação hospitalar. IRC foi associada a um maior risco para o desenvolvimento de SCRA (OR 1,83; IC 95% 1,12 – 3,02; P 0,017). SCRA, também, esteve relacionada à maior uso de dobutamina e diurético venoso contínuo durante a internação. Os achados são compatíveis com o descrito na literatura internacional e com dados observados em brasileiros por SPINETI (2009 e 2011) e MATOS JR (2013).

A incidência de SCRA em qualquer momento da internação foi de 44,9 % e encontra-se no quartil superior dos estudos que utilizaram a definição de aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL (9,8 – 50,16 %), sendo a mesma encontrada por MATOS JR. (2013), em uma coorte de pacientes de Salvador, na Bahia. A incidência de SCRA persistente foi de 22,3 %, encontrando-se dentro da mesma faixa (10,9 – 31,5%) dos estudos que utilizaram a definição de aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL que persiste até a alta.

O único fator de risco independente para o desenvolvimento de SCRA foi a presença de IRC. IRC é o principal fator de risco descrito pelos trabalhos que estudaram os preditores de SCRA, sendo descrito em 82,75% dos mesmos. Este achado, no entanto, diverge dos resultados anteriores de SPINETI (2009 e 2011). Em 2009, foi descrita associação entre SCRA e função sistólica preservada, diabetes mellitus e primeira internação por ICD. Em 2011, foi novamente descrita a associação com primeira internação por ICD e também foi descrita associação com uso prévio de diurético.

Diferenças metodológicas entre estes três estudos podem justificar as diferenças entre os fatores de risco descritos em cada um deles. Os dois primeiros estudos estudaram um registro de internações consecutivas por ICD no HUCFF, enquanto o presente estudo é um registro de pacientes admitidos por ICD no HUCFF, onde foi incluída apenas a primeira internação de cada paciente.

A associação de SCRA com primeira internação por ICD, encontrada nos dois estudos de SPINETI (2009, 2011), pode ser resultado de um viés da inclusão de múltiplas internações de um mesmo paciente, uma vez que não é corroborada por nenhum outro estudo que pesquisou os fatores de risco para SCRA.

O maior número de observações do estudo atual e do estudo de 2011, em comparação ao de 2009 (396 x 413 x 209 respectivamente), aumentou o poder estatístico dos mesmos, diminuindo a probabilidade de associações espúrias. Além de incluir um maior número de pacientes o presente estudo contém dados mais precisos que os anteriores. O percentual de variáveis ausentes foi reduzido de forma considerável, após uma revisão mais apurada dos prontuários.

No trabalho de 2009, o aumento da creatinina foi considerado a partir da diferença entre a creatinina de admissão na enfermaria (disponível no prontHU) e a maior creatinina durante a internação hospitalar, sendo excluídas 35% das internações, no período avaliado, por não apresentarem ao menos duas aferições de

creatinina.

A coleta de dados no prontuário convencional, com a busca dos resultados dos exames realizados na emergência, foi iniciada pelo grupo de IC apenas em 2010. Com a coleta dos dados dos exames da emergência, a exclusão de pacientes com menos de duas aferições de creatinina foi reduzida para 15,34% em 2011 e 9,6% no presente estudo. Isto permitiu que internações que tinham sido excluídos da análise de 2009 passassem a ser consideradas nas análises subsequentes. Os dados coletados nos prontuários convencionais podem ter levado, ainda, à reclassificação do desenvolvimento ou não de SCRA nas internações analisadas.

SPINETI não excluiu de sua análise, em 2009, as internações de pacientes submetidos à terapia de substituição renal. A análise das internações excluídas por hemodiálise, em 2011, revelou que estas possuíam um perfil clínico muito distinto das demais internações por ICD, com maior prevalência de DM e IC com função sistólica preservada. Isto pode ter contribuído para a associação encontrada entre estas variáveis e SCRA, em 2009.

A associação entre uso de furosemida e SCRA, encontrada em 2011, pode refletir uma tentativa de compensar, ambulatorialmente, pacientes com IC que vinham evoluindo com piora de sua classe funcional antes da internação. METRA (2008) observou uma associação entre SCRA e a dose diária de furosemida. Em SWEILEH (2009), o uso de furosemida, à admissão, foi o único fator de risco para SCRA de um dos dois modelos multivariados testados. No modelo multivariado, proposto por BREIDTHARDT (2011), o uso prévio de diuréticos esteve associado à SCRA, em conjunto com a presença de IRC e bicarbonato sérico à admissão.

No presente estudo, nenhuma das variáveis ecocardiográficas estudadas, na amostra dos 270 pacientes submetidos a este exame, esteve associada, estatisticamente, à SCRA. VERDIANI (2011) também não encontrou associação entre variáveis ecocardiográficas e SCRA.

TESTATINI (2010a) demonstrou que a disfunção de ventrículo direito, avaliada ao menos por duas variáveis ecocardiográficas, está associada à menor evolução para SCRA (OR 0,21  $p < 0,001$ ). Ele demonstrou, ainda, que o débito cardíaco nos pacientes sem disfunção de VD significativa é um importante preditor de mudanças na TFG durante internação hospitalar ( $r 0,38$   $p 0,001$ ). No HUCFF, a avaliação da função de VD é feita apenas de forma qualitativa e não foi encontrada correlação entre ela e SCRA, no presente estudo.

É importante ressaltar que somente uma amostra (68,52%) da população estudada foi submetida a ecocardiograma durante a internação. Além disso, os ecocardiogramas não foram realizados durante um momento padronizado da internação. Um grande número de pacientes realizou o exame, somente, após compensação clínica, pouco antes da alta hospitalar. Estes exames após compensação não seriam capazes de demonstrar o desajuste hemodinâmico implicado na fisiopatologia da SCRA.

O ideal seria que a análise ecocardiográfica tivesse sido feita no dia em que o paciente apresentou a maior elevação de creatinina ou, pelo menos, no momento da admissão o que permitiria a comparação dos exames entre os pacientes. Infelizmente, não é possível controlar esta variável em um estudo retrospectivo.

A avaliação de variáveis hemodinâmicas que poderiam estar relacionadas com o desenvolvimento de SCRA, como as pressões intracavitárias, relação E/E' e débito cardíaco, não é feita de forma rotineira pelo serviço de ecocardiografia do HUCFF.

A única variável hemodinâmica analisada na população do presente estudo foi a pressão sistólica de artéria pulmonar, estimada pela regurgitação tricúspide. No entanto, só foi descrita em 65,6 % dos ecocardiogramas. A presença de disfunção diastólica do VE, que estaria associada a maior pressão em cavidades direitas, também foi subavaliada. Esta informação está ausente em 45,6% dos ecocardiogramas.

O maior uso de dobutamina associado à SCRA, no presente estudo, corrobora os achados de SPINETI (2011) e foi compatível com os resultados de TESTANI (2010b) que demonstrou uma forte relação entre SCRA, baixo débito cardíaco, maior uso de inotrópicos, vasodilatadores venosos e mortalidade hospitalar. BELZITI (2010), ao analisar os medicamentos utilizados no tratamento da ICD, observou uma tendência a um maior uso de agentes inotrópicos endovenosos (32,6% x 20,1 % p 0.06) entre os pacientes com SCRA. Este grupo apresentou, ainda, maior dose intravenosa total de furosemida e menor uso de IECA/BRA. No presente estudo, assim como em SPINETI (2011), SCRA também foi associada a maior uso de diurético venoso contínuo.

MULLENS (2009) não observou relações entre SCRA e os medicamentos utilizados no tratamento da ICD. Sua população difere das anteriores sendo composta, exclusivamente, por pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva

e submetidos a implante de cateter de Swan-Ganz, ou seja, uma população mais grave que as anteriores.

A maior prevalência do uso de dobutamina e de diurético venoso contínuo, nas internações com SCRA, sugere uma maior prevalência de um perfil hemodinâmico com baixo débito e congestão venosa sistêmica, entre elas. Infelizmente, não foi possível avaliar o perfil hemodinâmico dos pacientes à admissão, devido à má qualidade dos relatos de admissão dos mesmos.

A mediana do tempo de internação entre os pacientes com SCRA foi cerca de quatro dias superior á dos pacientes sem SCRA, conforme observado nos demais estudos da literatura (Ver Tabela 3).

A análise das medicações prescritas na alta hospitalar revelou uma menor prescrição de betabloqueador, IECA ou BRA e espironolactona nos pacientes com SCRA, sem obter significância estatística. LOGEART (2008) demonstrou que a SCRA associa-se a menor prescrição de aldosterona, entre pacientes franceses. Ele não descreveu diferenças na prescrição dos demais medicamentos classicamente empregados no tratamento ambulatorial da IC. KOCIOL (2010) também avaliou a prescrição de alta hospitalar dos pacientes com SCRA e observou menor prescrição de IECA/BRA, digoxina e diuréticos.

Estes resultados parecem refletir o receio de introduzir ou manter medicamentos que possam levar ao aumento da creatinina e do potássio em pacientes que experimentaram uma piora da função renal durante a internação.

A forte associação de SCRA com a mortalidade hospitalar confirma os achados de SPINETI (2011) e da literatura internacional (Ver Tabela 5). A análise multivariada mostra que o desenvolvimento de SCRA apresenta valor prognóstico independente do *Escore* ADHERE.

A opção pelo uso do valor obtido através da equação do *Escore* ADHERE logístico, para o ajuste da análise multivariada, deve-se ao fato de terem ocorrido apenas 29 óbitos hospitalares na população incluída no estudo, o que permitiria inserir apenas três variáveis no modelo multivariado. Com a utilização do ADHERE, reuniu-se a informação clínica das quatro variáveis com maior impacto prognóstico da ICD numa única variável, evitando o *overfitting* na regressão logística.

### 7.3 DESFECHOS APÓS A ALTA HOSPITALAR

A comparação das curvas de Kaplan-Meyer para os quatro desfechos após a alta hospitalar (Gráficos 18, 23, 25 e 28), através do teste de Log-Rank, demonstra que um aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL em qualquer momento da internação somente esteve associado ao desfecho composto morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF quando avaliado o período total de seguimento. Analisando-se o traçado das curvas observa-se, para todos os desfechos, que as curvas são bastante semelhantes de zero a doze meses, quando começam a divergir, voltando a unir-se a partir do 60<sup>o</sup>. mês para os desfechos reinternação por ICD no HUCFF, morte após a alta hospitalar e morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório.

A reaproximação das curvas poderia ser explicada por duas hipóteses: somente 72 pacientes (19,7% da população) alcançaram 60 meses de seguimento. O pequeno número de pacientes sob risco, a partir deste período, poderia contribuir para uma atenuação da diferença entre os grupos. Outra hipótese seria a diluição da associação entre SCRA e os desfechos após a alta pelo longo tempo de seguimento. Em um seguimento tão longo de pacientes idosos (média de idade de 64 anos) outras comorbidades poderiam estar relacionadas com os desfechos após a alta.

DAMMAN (2007), em sua primeira metanálise sobre o impacto da SCRA nos desfechos após a alta hospitalar, demonstrou que a associação entre SCRA e mortalidade decaiu ao longo do tempo, sendo maior no período intrahospitalar.

Na análise de sobrevida do presente estudo (Gráfico 23) só foram incluídos os sobreviventes à internação, talvez por isto não se observe diferença entre as duas curvas até doze meses, conforme observado nos trabalhos de KRUMHOLZ (2000), FORMAN (2004) e HEROUT (2010). Estes autores incluíram o período hospitalar na análise de sobrevida. A associação descrita pelos mesmos deve refletir predominantemente o período hospitalar, visto que o mesmo não é observado neste estudo, nem nos trabalhos de SMITH (2003), TESTANI (2010), MANZANO-FERNANDEZ (2011) que avaliaram apenas a sobrevida entre os sobreviventes à primeira internação.

A comparação das curvas de sobrevida estratificadas pelo tempo de

seguimento (Ver Tabela 15) demonstrou que nos períodos de seguimento de 24 e 48 meses a diferença entre as curvas do grupo com SCRA em qualquer momento da internação e sem SCRA aproximou-se da significância estatística ( $p$  0,052 e 0,084, respectivamente).

A análise das curvas de sobrevida estratificadas pelo tempo de seguimento para os demais desfechos revelaram que SCRA em qualquer momento da internação associou-se a maior mortalidade após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório entre doze e 60 meses de seguimento (Tabela 22) e maior probabilidade do desfecho composto morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF a partir de 48 meses (Tabela 23).

GOTTLIEB (2002) demonstrou que um aumento da creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL apresenta a maior sensibilidade e especificidade para prever óbito hospitalar ou internação superior à 10 dias. Todos os trabalhos que avaliaram o impacto da SCRA na mortalidade hospitalar utilizando este ponto de corte encontraram uma associação entre as duas (Tabela 5). SPINETI (2011) validou estes achados em pacientes brasileiros.

SINGH (2012) buscou identificar o melhor ponto de corte de aumento da creatinina em qualquer momento da admissão para previsão de morte hospitalar e morte em doze meses, de acordo com o nível de BUN basal. Seus resultados mostram que para pacientes com BUN  $\leq 30$  mg/dL o melhor ponto de corte seria um aumento da creatina  $\geq 0,1$  mg/dL (S 75,5/ E 31,2). Para pacientes com BUN  $> 30$  mg/dL o melhor ponto de corte seria um aumento da creatina  $\geq 0,3$  mg/dL (S 44,5/ E 59,7). A baixa sensibilidade e especificidade encontradas mostram que o aumento da creatinina em qualquer momento da internação não foi um bom preditor de morte em um ano neste estudo. O tempo de seguimento de apenas doze meses pode ter contribuído para este resultado pois, a luz dos dados do presente estudo, as curvas de mortalidade só começam a divergir a partir do décimo segundo mês. Novos estudos deveriam avaliar associação de incrementos de creatinina distintos, em um período de seguimento superior a doze meses.

TAKAYA (2014) avaliou o impacto da SCRA precoce ( $\leq 4$  dias) e tardia ( $\geq 5$  dias) no prognóstico após a alta hospitalar de pacientes admitidos com ICD. Seus resultados demonstram que a mortalidade em doze meses, no grupo de apresentação tardio, foi superior ao de apresentação precoce. SCRA tardia foi um marcador independente de mortalidade em doze meses. Esta hipótese não pode ser

testada no presente estudo, pois os dias de coleta da creatinina não foram padronizados.

ARONSON (2010), LANFEAR (2011) e KRISHNAMOORTHY (2014) demonstraram que SCRA persistente, mas não a intermitente, esteve associada à maior mortalidade após a alta hospitalar em seis, 25 e três meses, respectivamente. Os achados do presente estudo são concordantes com o encontrado por estes autores. A persistência da alteração da função renal no momento da alta esteve associada à maior mortalidade após a alta hospitalar, maior mortalidade após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório e maior incidência do desfecho composto morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF.

Esta diferença entre os grupos é observada a partir do décimo segundo mês para os desfechos morte após a alta hospitalar (Tabela 19) e morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório (Tabela 22) e a partir do 24º. mês para o desfecho composto (Tabela 23).

Este foi o primeiro estudo a avaliar as diferentes causas de morte entre os pacientes com e sem SCRA. A principal causa de óbito nos dois grupos foram as doenças do aparelho circulatório, com predomínio nos pacientes com SCRA. As doenças do aparelho genitourinário foram responsáveis por menos de 5% dos óbitos em cada um dos grupos.

Dentre as doenças cardiovasculares, outras formas de doença do coração foram as principais causas básicas de óbito, sendo mais prevalente entre os pacientes com SCRA. Este grupo inclui os CIDs do grupo I50 que representam os principais CIDs relacionados com a IC.

IC foi definida como causa básica em apenas 19,35% dos óbitos, embora tenha sido citada em 39,92% das declarações. Este achado é semelhante ao observado por GAUI (2014) que considera que a avaliação isolada da causa básica de morte subestima a mortalidade por IC, sugerindo que a inclusão da consideração das causas múltiplas de morte fornece uma avaliação mais abrangente da importância de causas crônicas, como a IC, na determinação da morte.

Estes achados sugerem que a evolução da cardiopatia e não a piora da função renal seja o principal mecanismo de óbito nos pacientes que apresentaram SCRA.

## 8 LIMITAÇÕES

A busca de internações por IC foi realizada através da pesquisa do CID de alta. O sumário de alta do ProntHU permite a inclusão de três CIDs de alta. Portanto, internações por ICD que tenham recebido outros CIDs de alta, que não os pesquisados, podem ter sido perdidas.

As principais limitações deste estudo, no entanto, referem-se ao registro inadequado das informações clínicas nos prontuários dos pacientes, tanto na sua forma eletrônica como convencional. Não puderam ser avaliadas informações como o modelo hemodinâmico, peso inicial e final dos pacientes, devido à frequente ausência destes dados.

O formato eletrônico foi de grande valia para recuperação dos resultados de exames laboratoriais e outros métodos diagnósticos, porém, revelou-se igualmente falho no registro dos dados clínicos.

Não foi realizada uma análise quantitativa da concordância no preenchimento do instrumento de coleta de dados. Foi feita apenas uma avaliação qualitativa.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, a periodicidade da aferição da creatinina não foi padronizada, assim como a dos demais exames complementares solicitados. A terapêutica empregada também não foi padronizada.

Comorbidades que não foram descritas nos registros de admissão e evoluções foram consideradas ausentes. Isto pode ter introduzido um viés de informação no estudo que poderia justificar a falta de relação encontrada entre as mesmas e a SCRA.

A ficha de coleta de dados (Apêndice C), deste estudo, continha apenas a classe dos medicamentos utilizados pelos paciente e, não, a dose dos mesmos. Este dado seria mais substancial para análise do que apenas o uso de uma determinada classe de medicação, permitindo diferenciar os pacientes em grupos, de acordo com a dose de cada fármaco.

Foi avaliada reinternação por ICD apenas no HUCFF. A não inclusão de internações em outras instituições pode ter contribuído para a falta de associação encontrada entre SCRA em qualquer momento da internação ou nos seus estratos intermitente e persistente e reinternação por ICD.

## 9 CONCLUSÃO

SCRA não esteve associada à morte por todas as causas após a alta hospitalar, quando avaliada em qualquer momento da internação hospitalar. Ela esteve associada à morte por todas as causas após a alta naqueles pacientes que persistiram com elevação da creatinina até o momento da alta.

SCRA foi frequente nos pacientes admitidos com ICD no HUCFF e apresentou, como fator de risco, a presença de IRC prévia à internação. SCRA também esteve associada a um maior uso de dobutamina e diurético venoso contínuo durante a internação.

SCRA foi associada de forma independente à maior mortalidade hospitalar e ao maior tempo de internação.

O relacionamento probabilístico de dados (*Linkage*) foi uma ferramenta acurada para identificar os óbitos após a alta hospitalar, no banco de dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM).

SCRA não esteve associada à reinternação hospitalar por ICD no HUCFF quando avaliada em qualquer momento da internação ou em seus extratos intermitente ou persistente.

SCRA não esteve associada à morte após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório, quando avaliada em qualquer momento da internação ou em seus extratos intermitente e persistente quando analisado o período total de seguimento. Entretanto, entre doze e 60 meses de seguimento a mortalidade após a alta hospitalar por doenças do aparelho circulatório foi maior nos paciente com SCRA em qualquer momento da internação. O mesmo ocorreu entre doze e 48 meses nos pacientes com SCRA intermitente e entre doze e 72 meses naqueles com SCRA persistente.

SCRA esteve associada ao desfecho composto morte após a alta hospitalar ou reinternação por ICD no HUCFF quando avaliada em qualquer momento da internação ou na sua forma persistente, mas não na forma intermitente.

Em síntese, uma elevação de creatinina  $\geq 0,3$  mg/dL em pacientes admitidos por ICD é mais frequente em paciente com IRC prévia e está associada a maior tempo de internação e mortalidade hospitalar. Quando esta elevação se mantém até o momento da alta ela se associa a maior mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

ABELIN T. et.al. Evolução temporal na qualidade da abordagem diagnóstica e terapêutica da insuficiência cardíaca descompensada: análise de 563 internações consecutivas em Hospital Universitário no período 2006-2009. Resumo em: **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 3, p. 261, 2011. Suplemento 1.

ADAMS, K. F. Jr. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). **American Heart Journal**, v. 149, n. 2, p. 209-216, 2005.

AGHEL, A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 16, n. 1, p. 49 – 54, 2010.

AKTHER, M. W. et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 94, p. 957 – 960, 2004.

ALATTAR, F.T. et al. Fractional excretion of sodium predicts worsening renal function in acute decompensated heart failure. **Experimental & Clinical Cardiology**, v. 15, n. 3, p e65-9, 2010.

ALBUQUERQUE, D. C. et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 104, n. 6, p. 433 – 442, 2015.

ARONSON, D. BURGER A. J. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 16, n. 7, p. 541-547, 2010.

ARONSON, D. et al. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 15, n. 6, p. 637 - 643, 2013.

ARONSON, D. et al. Hyponatraemia predicts the acute (type 1) cardio-renal syndrome. **European Journal of Heart Failure**, v. 16, n. 1, p. 49-55, 2014.

ATHER, S. et al. Worsening renal function is not associated with response to treatment in acute heart failure. **International Journal of Cardiology**, v. 167, n. 5, p. 1912 – 1917, 2013.

BELZITI, C. A. et al. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications. **Revista Española de Cardiología**, v. 63, n. 3, p. 294-302, 2010.

BERRA, G. et al. Outcome in Acute Heart Failure: Prognostic Value of Acute Kidney Injury and Worsening Renal Function. **Journal of Cardiac Failure**, v. 21, n. 5, p. 382 – 390, 2015.

BLAIR, J. E. et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. **European Heart Journal**, v. 32, n. 20, p. 2563 – 2572, 2011.

BOCCHI, E. A. et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 1, supl.1, p. 1-71, 2009.

BONGARTZ, L. G. Et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. **European Heart Journal**, v. 26, n. 1, p. 11-17, 2005.

BREIDTHARDT, T. Et al. Effect and clinical prediction of worsening renal function in acute decompensated heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 107, n. 5, p. 730-735, 2011.

CASTRO, F. D. CHAVES, P. C., LEITE-MOREIRA A. F. Síndrome cardiorrenal e suas implicações fisiopatológicas. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 29, n. 10, p. 1535 – 1554, 2010.

CARLSON, K. J. et al. An analysis of physician's reasons for prescribing long term digitalis therapy in outpatients. **Journal of Chronic Diseases**, v. 38, n. 9, p.733-739, 1985.

CHENG, H. CHEN, Y. P. Clinical prediction scores for type 1 cardiorenal syndrome derived and validated in chinese cohorts. **Cardiorenal Medicine**, v. 5, n. 1, p. 12-9, 2015.

CHITTINENI, H. et al. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. **American Journal of Nephrology**, v. 27, p. 55 – 62, 2007.

CIOFFI, G. et al. Prevalence, predictors and prognostic value of acute impairment in renal function during intensive unloading therapy in a community population hospitalized for decompensated heart failure. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 419 – 427, 2007.

CLARKE M. M, et al. Baseline albumin is associated with worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure receiving continuous infusion loop diuretics. **Pharmacotherapy**, v. 33, n. 6, p. 583-8, 2013.

COLLINS S. P. et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after acute heart failure treatment is associated with worsening renal function and adverse events. **European Journal of Heart Failure**, v. 14, n. 9, p. 1020 – 1029, 2012.

COWIE, M. R. et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). **European Heart Journal**, v. 27, n. 10, p. 1216-1222, 2006.

DAMMAN, K. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. **Journal of Cardiac Failure**, v. 13, n. 8, p. 599-608, 2007.

DAMMAN, K. et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 7, p. 582-588, 2009.

DAMMAN, K. et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH), **European Journal of Heart Failure**, v. 11, n. 9, p. 847-854, 2009.

DAMMAN, K. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. **European Heart Journal**, v. 35, n. 7, p. 455 – 469, 2014.

DAMMAN, K. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. **European Heart Journal**, v. 35, n. 7, p. 455 – 469, 2014.

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso em: 01 abr. 2015.

DAVILA, C. REYENTOVICH, A. KATZ, S. D. Clinical correlates of hemoconcentration during hospitalization for acute decompensated heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 17, n. 12, p. 1018 – 1822, 2011.

DUPONT, M. et al. Lack of concordance in defining worsening renal function by rise in creatinine vs rise in cystatin C. **Congestive Heart Failure**, v. 19, n. 4, p. E17 – 21, 2013.

FONAROW, G. C. et al. Organized program to initiate lifesaving treatment in patients with heart failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. **American Heart Journal**, v. 148, n. 1, p. 43-51, 2004.

FONAROW, G. C. et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 293, n. 5, p. 572-80, 2005.

FONAROW, G. C. et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure (OPTIMIZE - HF). **JAMA**, v. 297, n. 1, p. 61-70, 2007.

FONAROW G. C. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. **American Heart Journal**, v. 155, n. 2, p. 200 – 207, 2008.

FORMAN, D. E. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 1, p. 61-67, 2004.

GAUI, E. N. OLIVEIRA, G. M. M. KLEIN, C. H. A Insuficiência Cardíaca nas Declarações de Óbito de Três Estados Brasileiros de 1999 a 2005. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 27, n. 1, p. 524 – 530, 2014.

GOTTLIEB, S. S. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 8, n. 3, p. 136-141, 2002.

GRIPP, E. A. et al. Os resultados dos registros internacionais de insuficiência cardíaca descompensada se aplicam aos pacientes brasileiros? **Revista da SOCERJ**, v. 22, n. 3, p. 165-169, 2009.

GRIPP, E. A. et al. Al. Preditores Ecocardiográficos de Mortalidade Hospitalar na Insuficiência Cardíaca Descompensada: valor adicional ao escore ADHERE. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 25, n. 6, p. 479 – 488, 2012.

HATA, N. et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. **European Journal of Heart Failure**, v. 12, p. 32 – 37, 2010.

HEROUT, P. et al. Impact of worsening renal function during hospital admission on resource utilization in patients with heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 106, n. 8, p. 1139 – 1145, 2010.

HEYWOOD, J. T. et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. **Journal of Cardiac Failure**, v. 13, n. 6, p. 422-430, 2007.

HO, J. E. TEERLINK, J. R. Role of Tolvaptan in acute decompensated heart failure. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 6, n. 5, p. 601-608, 2008.

HOFFMANN, D. et al. Fibrinogen Excretion in the Urine and Immunoreactivity in the Kidney Serves as a Translational Biomarker for Acute Kidney Injury. **The American Journal of Pathology**, v. 181, n. 3, p. 181 – 828, 2012.

HUNT, S. A. et al. ACC/AHA 2005 Guideline updates for the diagnosis and management of chronic heart failure in adults. **Circulation**, v. 112, p. 1825-1852, 2005.

ISO, M. A. Qualidade da abordagem diagnóstica e terapêutica da insuficiência cardíaca descompensada em uma série consecutiva de pacientes internados em hospital universitário. **Revista da SOCERJ**, v. 21, n. 6, p. 382-386, 2008.

ISSA, V. S. et al. Solução salina hipertônica para prevenção de insuficiência renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e hiponatremia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 4, p. 251 – 255, 2007.

KLEIN, L. et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). **Circulation Heart Failure**, v. 1, n.1, p. 25 – 33, 2008.

KOCIOL, R. D. et al. Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 105, n. 12, p. 1786-93, 2010.

KRISHNAMOORTHY, A. et al. Transient and persistent worsening renal function during hospitalization for acute heart failure. **American Heart Journal**, v. 168, n. 6, p. 891 – 900, 2014.

KRUMHOLZ, H. M. et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients  $\geq 65$  years of age with heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 85, n.9, p. 1110 – 1113, 2000.

LARSEN, K. Creatinine assay by a reaction-kinetic approach. **Clinica Chimica Acta**, v. 41, p. 209-217, 1972.

LASSUS, J. P. et al, Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. **European Heart Journal**, v. 31, n. 22, p. 2791 - 2798, 2010.

LANFEAR, D. E. et al. Relation of worsened renal function during hospitalization for heart failure to long-term outcomes and rehospitalization. **The American Journal of Cardiology**, v. 107, n. 1, p. 74-78, 2011.

LEGRAND, M. et al. Evidence of uncoupling between renal dysfunction and injury in cardiorenal syndrome: insights from the BIONICS study. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p. e112313, 2014.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. **Annals of Internal Medicine**, v. 130, p. 461-470, 1999.

LI, Z. et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. **PLoS One**, v. 9, n. 12, p. e114369, 2014.

LOGEART, D. et al. Transient worsening renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. **International Journal of Cardiology**, v. 127, n. 2, p. 228-232, 2008.

MAISEL, A. S. et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. **European Journal of Heart Failure**, v. 13, p. 846–851, 2011.

MANZANO-FERNÁNDEZ, S. et al.  $\beta$ -trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 7, p. 849-58, 2011.

MATTOS-JR, I. A. **A importância da síndrome cardiorenal em pacientes com insuficiência cardíaca aguda**: resultados em uma coorte prospectiva, 2013, viii; 36 p. Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, 2013.

MCCULLOUGH, P. A. et al. ADQI consensus on AKI biomarkers and cardiorenal syndromes. **Contributions to Nephrology**, v. 182, p. 99 – 116, 2013.

MCKEE, P. A. CASTELLI, W. P. MACNAMARA P. M. KANNEL W. B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. **New England Journal of Medicine**, v. 285, n. 26, p. 1441-1446, 1971.

MCKENNA W.J. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. **Circulation**, v. 93, p. 841-842, 1996.

MENDES, F. S. N. S. **Fibrilação atrial em internações por insuficiência cardíaca descompensada: prevalência, fatores associados e impacto na evolução hospitalar**. Dissertação de mestrado em Cardiologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

METRA, M. et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart

failure: clinical implications and prognostic significance. **European Journal of Heart Failure**, v. 10, n. 2, p. 188-195, 2008.

METRA, M, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. **Circulation Heart Failure**, v. 5, n. 1, p. 54-62, 2012.

MONTERA, M. W. et al. II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 3, supl. 3, p. 1 – 65, 2009.

MORTARA, A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts worsening of renal function in acute heart failure: methodological and clinical issues. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 14, n. 9, p. 629 – 634, 2013.

MULLENS, W. et al. Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure A Potential Contributor to Worsening Renal Function? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 3, p. 300-306, 2008.

LENS, W. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v.53, n. 7, p. 589-596, 2009.

LENS, W. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 7, p. 589 – 596, 2009.

NOHRIA, A. et al. Cardiorenal interactions: insights form the ESCAPE trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 13, p. 1268-1274, 2008.

NUÑEZ, J. Cardiorenal syndrome in acute heart failure: revisiting paradigms. **Revista Espanola de Cardiologia**, v.68, n. 5, p. 426-35, 2015.

O'CONNOR, C. M. et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 1, p. 32 – 43, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**. 10. rev. Tradução: Centro colaborador da OMS para classificação de doenças em português. São Paulo: EDUSP, 1993, v. 1.

OWAN, T. E. et al. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. **Journal of Cardiac Failure**, v. 12, n. 4, p. 257 – 262, 2006.

PALAZZUOLI, A. Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts worsening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure. **Acute Cardiovascular Care**, v.16, n. 3, p. 93-101, 2014.

PERES, L. A. B. et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 3, p. 229 – 236, 2013.

PITT, B. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Eldery Study, ELITE). **The Lancet**, v. 349, p. 747 – 752, 1997.

RONCO, C. et al. Cardiorenal syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 19, p. 1527-1539, 2008.

RONCO, C. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. **European Heart Journal**, v. 31, n. 6, p. 703-711, 2010.

ROY, A. K. et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. **Cardiorenal Medicine**, v. 3, n. 1, p. 26 – 37, 2013.

RUSSINARU, D et al. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. **International Journal of Cardiology**, v. 147, p. 278–282, 2011.

SALES, A. L. F. **Evolução após a alta hospitalar de 368 pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada: análise das taxas e dos preditores de mortalidade e rehospitalização**. Dissertação de mestrado em Cardiologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

SANI, M. U, et al. Renal dysfunction in African patients with acute heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 16, n. 7, p. 718 – 728, 2014.

SINGH, G. et al. Comparison of renal predictors for in-hospital and postdischarge mortality after hospitalized heart failure. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 13,

n. 4, p. 246 – 253, 2012.

SMILDE, T. D. et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. **Circulation**, v. 114, n. 15, p. 1572 – 1580, 2006.

SMITH, G. L. et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 9, n. 1, p. 13-25, 2003.

SMITH, G. L. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 10, p. 1987 – 1996, 2006.

SPINETI, P. P. M. et al. Incidência e preditores de síndrome cardiorenal aguda durante tratamento de insuficiência cardíaca descompensada: análise de 332 hospitalizações consecutivas. **Revista da SOCERJ**, v. 22, n. 2, p. 93-98, 2009.

SPINETI, P. P. M. **Síndrome cardio-renal aguda na Insuficiência cardíaca descompensada: incidência, fatores de risco e impacto prognóstico intra-hospitalar. 2011.** Dissertação de mestrado em Cardiologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

SWEEDBERG KL, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005). **European Heart Journal**, v. 26, p. 1115-1140, 2005.

SWEILEH, W. M. et al. Predictors of “worsening renal function” in patients hospitalized in internal medicine department. **Current Drug Safety**, v. 4, n. 2, p. 113-118, 2009.

TAKAYA, Y. et al. Impact of onset time of acute kidney injury on outcomes in patients with acute decompensated heart failure. **Heart Vessels**, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00380-014-0572-x>>. Acesso em: 11 maio 2015.

TANG, W. H. et al. Comparative assessment of short-term adverse events in acute heart failure with cystatin C and other estimates of renal function: results from the ASCEND-HF trial. **Journal of the American College of Cardiology Heart Failure**, v. 3, n. 1, p. 40 - 49, 2015.

TESTANI, J. M. et al. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 105, n. 4, p. 511-6, 2010.

TESTANI, J. M. et al. Worsening renal function defined as an absolute increase in serum creatinine is a biased metric for the study of cardio-renal interactions. **Cardiology**, v. 116, n. 3, p. 206-212, 2010.

TESTANI, J. M. et al. Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure. **Cardiology**, v. 106, n. 12, p. 1763-1769, 2010.

TESTANI, J. M. et al. Impact of worsening renal function during the treatment of decompensated heart failure on changes in renal function during subsequent hospitalization. **American Heart Journal**, v. 161, n. 5, p. 944-949, 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. **Manual para elaboração de dissertações e teses**. 4. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: UFRJ; Sistema de bibliotecas e Informação, 2011. 111p. Série Manual de Procedimentos, 5.

VERBRUGGE, F. H. et al. Prognostic value of glomerular filtration changes versus natriuretic response in decompensated heart failure with reduced ejection. **Journal of Cardiac Failure**, v. 20, n. 11, p. 817 – 82, 2014.

VERDIANI, V.; LASTRUCCI, V.; NOZZOLI, C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. **International Journal of Nephrology**, 2011, p. 1-5, 2011.

VOORS, A. A. et al. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. **European Journal of Heart Failure**, v.13, n. 9, p. 961 – 967, 2011.

WATTAD, M. et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 7, p. 932 - 937, 2015.

ZHOU, Q. et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. **BioMed Central Nephrology**, v. 13, n. 51, p. 1 – 10, 2012.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A- REVISÃO DA LITERATURA

Apêndice A - Artigos incluídos na revisão da literatura

Primeiro Autor	Ano	Tipo de estudo	Desenho	N	Tipo de inclusão	T. de inclusão	# Centros	País	Definição SCRA	Desfechos Avaliados						
										Incidência	Preditores	Mort. Hospitalar	T. Internação	Custos	Fisiopatologia	Mort. após a alta
<b>Akther (VMAC)</b>	2004	Subestudo de ECR	Prospectivo	481	pacientes	2,5	55	EUA	> 0,5 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Alattar</b>	2010	Coorte	Prospectivo	51	pacientes	0,5	1	EUA	> 0,3 mg/dL	x						
<b>Aranson</b>	2014	Coorte	Prospectivo	525	pacientes	ni	1	Israel	> 0,3 mg/dL	x	x					
<b>Aranson (VMAC)</b>	2010	Subestudo de ECR	Prospectivo	467	pacientes	2,5	55	EUA	> 0,5 mg/dL ou ≥ 25% da TFG	x	x	x	x	x	x	x
<b>Ather</b>	2013	Coorte	Retrospectivo	358	pacientes	10	1	EUA	Queda na TFG ≥ 20%	x	x	x	x	x	x	x
<b>Belzli</b>	2010	Coorte	Retrospectivo	200	pacientes	1,25	1	Argentina	> 0,3 mg/dL e ≥ 25%	x	x	x	x	x	x	x
<b>Berra</b>	2015	Coorte	Prospectivo	646	pacientes	1	1	Saúca	AKIN	x						
<b>Blair (EVEREST)</b>	2011	Subestudo de ECR	Prospectivo	2021	pacientes	0,5	359	Américas e Europa	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Breidhardt</b>	2011	Coorte	Prospectivo	657	pacientes	2	5	Saúca	> 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Cheng</b>	2015	Coorte	Prospectivo	1709	pacientes	2	1	China	AKIN	x	x	x	x	x	x	x
<b>Chittineni</b>	2007	Coorte	Retrospectivo	509	pacientes	1	1	USA	> 0,5 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Cioffi</b>	2007	Coorte	Prospectivo	79	pacientes	ni	1	Italia	≥ 25% ou > 2 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Clarke</b>	2013	Coorte	Prospectivo	177	pacientes	3,5	1	ni	ni	x	x	x	x	x	x	x
<b>Cowie (POSH)</b>	2006	Subestudo de ECR	Prospectivo	289	pacientes	1	17	Europa	> 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Danman (COACH)</b>	2009	Subestudo de ECR	Retrospectivo	1023	pacientes	5	1	Holanda	> 0,3 mg/dL e > 25%	x	x	x	x	x	x	x
<b>Davilla</b>	2010	Registro	Retrospectivo	295	pacientes	ni	1	EUA	ni	x	x	x	x	x	x	x
<b>Forman</b>	2004	Coorte	Retrospectivo	1004	internações	1	11	EUA	> 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Gotlib</b>	2002	Registro	Retrospectivo	1004	pacientes	1	11	EUA	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Hata</b>	2010	Coorte	Prospectivo	376	pacientes	8	1	Japão	RIFLE	x	x	x	x	x	x	x
<b>Herout</b>	2010	Registro	Retrospectivo	827	internações	1	3	EUA	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Klein (OPTIME-CHF)</b>	2008	Subestudo de ECR	Retrospectivo	949	pacientes	2,5	80	EUA	Queda na TFG > 25%	x	x	x	x	x	x	x
<b>Kociol/Patel</b>	2010	Registro	Retrospectivo	20063	pacientes	1	232	EUA	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Krishnamoorthy</b>	2014	Registro	Retrospectivo	27309	pacientes	ni		EUA	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Krumholz</b>	2000	Registro	Retrospectivo	1681	pacientes	1	18	EUA	> 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Lanfear</b>	2011	Coorte	Retrospectivo	2537	pacientes	8,5	1	EUA	> 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Legrand</b>	2014	Coorte	Prospectivo	87	pacientes	0,33	2	EUA e Italia	> 0,3 mg/dL ou ≥ 25%	x	x	x	x	x	x	x
<b>Li</b>	2014	Coorte	Retrospectivo	1005	pacientes	4	2	China	KDIGO	x	x	x	x	x	x	x
<b>Logeart</b>	2008	Coorte	Prospectivo	416	pacientes	2	3	França	> 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Manzano-Fernandez</b>	2011	Coorte	Prospectivo	220	pacientes	2,5	1	Espanha	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Matos Jr (EPICO)</b>	2013	Subestudo de ECR	Prospectivo	117	pacientes	2,5	1	Brasil	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Metra</b>	2008	Coorte	Prospectivo	318	pacientes	3	1	Italia	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Metra</b>	2012	Coorte	Prospectivo	599	pacientes	5	1	Italia	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Mullens</b>	2009	Coorte	Prospectivo	145	pacientes	1,5	1	EUA	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Nohria (ESCAPE)</b>	2008	Subestudo de ECR	Prospectivo	433	pacientes	3,5	26	EUA	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Owan</b>	2006	Registro	Retrospectivo	6052	pacientes	15	1	EUA	> 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Roy</b>	2013	Coorte	Retrospectivo	637	pacientes	7	1	Irlanda	Qualquer das 4	x	x	x	x	x	x	x
<b>Rusinaru</b>	2011	Coorte	Prospectivo	358	pacientes	1	11	França	Queda na TFG ≥ 25%	x	x	x	x	x	x	x
<b>Sani (THESUS-HF)</b>	2014	Coorte	Prospectivo	1006	pacientes	3	12	África Subsariana	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Smith</b>	2003	Coorte	Prospectivo	412	pacientes	2,5	1	EUA	> 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Spinetti</b>	2009	Registro	Retrospectivo	290	internações	1,5	1	Brasil	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Spinetti</b>	2011	Registro	Retrospectivo	413	internações	4	1	Brasil	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Takaya</b>	2014	Registro	Retrospectivo	381	pacientes	3	1	Japão	AKIN	x	x	x	x	x	x	x
<b>Testani</b>	2011	Registro	Retrospectivo	181	pacientes	5	1	EUA	Queda na TFG ≥ 20%	x	x	x	x	x	x	x
<b>Testani (ESCAPE)</b>	2010	Subestudo de ECR	Prospectivo	401	pacientes	3,25	26	EUA	Queda na TFG ≥ 20%	x	x	x	x	x	x	x
<b>Testani</b>	2010	Coorte	Retrospectivo	993	internações	5	1	EUA	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Verdiani</b>	2010	Coorte	Prospectivo	394	pacientes	5,5	1	Italia	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Voors (Pre-RELA-AHF)</b>	2011	Subestudo de ECR	Prospectivo	225	pacientes	5	3	EUA/Israel	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Wataid</b>	2015	Coorte	Prospectivo	762	pacientes	5,75	1	Israel	≥ 0,3 mg/dL	x	x	x	x	x	x	x
<b>Zhou</b>	2012	Registro	Retrospectivo	1005	pacientes	8	1	China	RIFLE	x	x	x	x	x	x	x

N - número; T - tempo; # - número; Mort. - mortalidade; ECR - ensaio clínico randomizado; EUA - Estados Unidos da América.

## APÊNDICE B - REVISÃO DA LITERATURA – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Apêndice B - Artigos incluídos na revisão da literatura - características clínicas

Autor	Ano	Idade	Sexo Masculino	FEVE	Medicamentos em Uso na Admissão								Mortalidade Hospitalar	T. Internação (dias)	Seguimento Médio (dias)
					DM	HAS	DAC	Cr adm	IECA/BRA	BB	Diurético	Digoxina			
Akther (VMAC)	2004	62	69%	ni	48%	70%	53%	ni	70%	33%	86%	60%	ni	ni	180
Alattar	2010	ni	ni	ni	ni	ni	ni	1,17	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
Aronson	2014	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
Aronson (VMAC)	2010	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	180
Ather	2013	69	100%	25%	48%	83%	63%	1,6	57%	65%	93%	32%	ni	5	365
Belziti	2010	78	57%	ni	24%	ni	38%	1,57	72%	71%	98%	20%	10%	ni	416
Berra	2015	80	55%	ni	37%	ni	43%	ni	61%	41%	59%	ni	ni	ni	365
Blair (EVEREST)	2011	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	297
Breidhardt	2011	79	55%	40%	31%	70%	54%	1,21	60%	56%	70%	10%	9%	13 (7-9)	657
Cheng	2015	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
Chittineni	2007	78	45%	ni	38%	61%	ni	1,45	62%	ni	83%	ni	ni	ni	hospitalar
Cioffi	2007	77	ni	42%	38%	43%	43%	1,29	85%	53%	100%	60%	ni	ni	330
Clarke	2013	61	63%	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	19%	ni	ni
Cowie (POSH)	2006	68	74%	28%	33%	47%	51%	1,42	89%	42%	88%	ni	5,01	ni	180
Damman (COACH)	2009	71	62%	34%	28%	43%	43%	1,41	83%	66%	95%	30%	ni	ni	180
Forman	2004	67	51%	34%	41%	70%	30%	ni	52%	22%	70%	37%	2,59%	ni	hospitalar
Gottlieb	2002	67	51%	ni	40%	70%	36%	ni	52%	2%	70%	37%	ni	ni	ni
Hata	2010	72	63%	36%	ni	ni	33%	1,32	ni	ni	96%	ni	7,97%	ni	hospitalar
Herout	2010	73	43%	ni	46%	84%	ni	1,39	45%	56%	63%	ni	5,20%	6,2 +/- 6,0	60
Klein (OPTIME-CHF)	2008	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
Kociol/Patel	2010	80	44%	ni	39%	72%	48%	1,52	61%	63%	83%	29%	ni	ni	365
Krishnamoorthy	2014	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	90
Krumholz	2000	79	42%	ni	38%	60%	37%	ni	ni	ni	92%	ni	4%	7,55 +/- 4,5	1681
Lanfeart	2011	70	51%	ni	43%	67%	ni	1,31	78%	50%	95%	ni	2,80%	4 (2-6)	767
Legrand	2014	75	63%	ni	48%	86%	45%	ni	46%	74%	63%	ni	9,2	ni	ni
Li	2014	69	56%	49%	33%	ni	44%	ni	ni	ni	ni	ni	13,50%	ni	ni
Logeart	2008	71	59%	36%	23%	42%	55%	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	180
Manzano-Fernandez	2011	73	52%	46%	58%	82%	37%	1,1	85%	64%	92%	ni	ni	ni	500
Matos Jr (EPICO)	2013	61	58%	35%	29%	64%	24%	1,3	67%	58%	61%	38%	ni	ni	ni
Metra	2008	68	60%	35%	29%	53%	54%	1,5	78%	57%	99%	31%	na	13 +/- 11	318
Metra	2012	69	74%	33%	35%	53%	56%	1,6	76%	60%	99%	ni	0,83%	ni	797
Mullens	2009	57	73%	20%	38%	43%	52%	1,66	50%	60%	84%	41%	ni	ni	ni
Nohria (ESCAPE)	2008	56	ni	ni	33%	47%	ni	1,5	90%	ni	ni	ni	ni	ni	180
Owan	2006	73	56%	ni	34%	54%	56%	1,53	ni	ni	ni	ni	ni	ni	1752
Roy	2013	65	71%	25%	24%	ni	61%	ni	ni	ni	ni	ni	n	10 +/- 10	360
Rusinaru	2011	76	53%	62%	26%	74%	28%	1,3	51%	26%	82%	20%	ni	ni	2555
Sani (THESUS-HF)	2014	52	49%	ni	ni	40%	8%	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
Smith	2003	72	51%	39%	47%	ni	ni	1,8	ni	ni	ni	ni	ni	ni	180
Spinetti	2009	64	58%	ni	28%	69%	38%	1,2	75%	43%	76%	46%	ni	ni	ni
Spinetti	2011	64	55%	ni	28%	67%	38%	1,2	76%	50%	74%	47%	7,50%	15	ni
Takaya	2014	73	60%	36%	ni	ni	ni	1,23	ni	ni	ni	ni	ni	ni	365
Testani	2011	60	48%	31%	48%	81%	48%	1,6	72%	81%	ni	27%	ni	5 (3-7)	ni
Testani (ESCAPE)	2010	59	74%	20%	ni	ni	50%	1,5	90%	62%	ni	ni	ni	8,5	180
Testani	2010	61	52%	33%	41%	81%	42%	1,8	99%	69%	ni	ni	ni	5,3 +/- 2,1	30
Verdiani	2010	78	68%	40%	33%	60%	57%	1,5	64%	28%	72%	25%	ni	8,8 +/- 4,8	365
Voors (Pre-RELA-AHF)	2011	70	56%	ni	44%	86%	70%	1,33	66%	56%	ni	20%	ni	ni	180
Wattad	2015	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	450
Zhou	2012	63	62%	ni	37%	48%	50%	1,24	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
<b>Média Ponderada</b>		<b>73,78</b>	<b>51,00%</b>	<b>35,58%</b>	<b>37,66%</b>	<b>66,13%</b>	<b>46,86%</b>	<b>1,49</b>	<b>65,95%</b>	<b>56,00%</b>	<b>83,26%</b>	<b>30,09%</b>	<b>5,52%</b>	<b>7,05</b>	<b>414,98</b>

FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DM - diabetes mellitus; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DAC - doença arterial coronariana; Cr adm. - creatinina admissional em mg/dL; IECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA - bloqueador do receptor de angiotensina; BB - betabloqueador; T. - tempo; ni - não informado.

## APÊNDICE C - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO PRONTHU

### BANCO DE DADOS CLÍNICA IC – HUCFF / UFRJ – FICHA prontHU

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ Tel 1: \_\_\_\_\_ Tel 2: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Renda: \_\_\_\_\_

Local de internação: \_\_\_\_\_ Data de internação: \_\_\_\_\_ Data alta: \_\_\_\_\_

Tempo de internação: \_\_\_\_\_

Sexo ( ) M ( ) F Idade: \_\_\_\_\_

**Tipo IC** ( ) Sistólica ( ) Diastólica ( ) Sem função

**Isquêmica** ( ) Sim ( ) Não **CAT** ( ) Sim ( ) Não

**Etiologia:** isquêmica hipertensiva valvular alcoólica miocardite

Quimioterapia congênita idiopática periparto Chagas familiar outra

#### Causa descompensação

Desconhecida não aderência tto infecção? qual infecção? \_\_\_\_\_

arritmia hipertensão antiinflamatório antagonista cálcio SCA

beta bloq Intox digit outra: \_\_\_\_\_

**Tempo de IC em meses:** \_\_\_\_\_ **Internação prévia por IC:** ( ) Sim ( ) Não

**Co-morbidades:** HAS DM DPOC IRC DCV DVP AVE EI

RVM PTCA TABAGISMO DISLIPIDEMIA FIB..ATRIAL ETILISMO

Outros: \_\_\_\_\_

**Mod Hemod:** ( ) congestão ( ) congestão + baixo débito ( ) baixo débito s/ conges.

PA<sub>s</sub> =                      PA<sub>d</sub> =                      FC =                      B3                      Altura =  
**Peso** ( ) Sim ( ) Não                      **Peso inicial =**                      **Peso final =**  
**Vacina** anti-influenza ( ) Sim ( ) Não                      **Data vacina** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Medicações na **ADMISSÃO** (o que o paciente vinha em uso):

Beta-bloqueador ( ) Sim ( ) Não Foi suspenso na admissão ( ) Sim ( ) Não

Causa da suspensão \_\_\_\_\_

IECA BRA Espirono Hidralazina Nitrato Digoxina

Furosemida Tiazídico Amiodarona AAS Warfarina Estatina

Exames na **ADMISSÃO**:

Ht Hb Uréia Creatinina Sódio Potássio

Durante a Internação: Maior Creatinina: Maior Uréia:

Exames na **ALTA**:

Ht Hb Uréia Creatinina Sódio Potássio

**ECG:** Sinusal Fibrilação Atrial Flutter Outro: \_\_\_\_\_

**Extrassistolia:** Ausente EV isolada EV multiforme EV pareada TVNS

BRE ( ) Sim ( ) Não

**Marcapasso** ( ) Sim ( ) Não **Tipo:** VVI DDD Biventricular (ressincronizador)

**CDI** ( ) Sim ( ) Não

**Zona elétrica inativa** ( ) Sim ( ) Não **ECG outro:** \_\_\_\_\_

**RX Tórax na admissão:** ( ) congestão ( ) ICT > 0,5

**ECO na internação:** ( ) Sim ( ) Não **Data ECO:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Função ao ECO:** Normal **Disfunção** ( ) Leve ( ) Moderada ( ) Grave

F.Ejeção: \_\_\_ VEd \_\_\_ VEs \_\_\_ AE \_\_\_ SIV \_\_\_ PP \_\_\_ PsAP \_\_\_

**Insuf Mitral:** Ausente Leve Moderada Grave

**Insuf tricúspide** Ausente Leve Moderada Grave

**Diástole**

Normal Avaliação prejudicada Déficit de relaxamento Pseudonormal

Restritivo não especificado Restritivo reversível Restritivo irreversível

**Função do VD** Normal Leve Moderada Grave Não especificada Não avaliada

**Medicações utilizadas para compensação:**

Dobutamina Cedilanide Vasodilatador EV ( ) não ( ) NTG ( ) NTP  
 Furosemida ( ) não ( ) somente VO ( ) venoso intermitente ( ) infusão contínua  
 Tiazídico Heparina ( ) sim ( ) não ( ) profilática ( ) plena

**Medicações prescritas na alta hospitalar:**

Espironolactona Furosemida Tiazídico Digoxina Warfarina Estatina  
 Hidralazina Nitrato Amiodarona AAS Outra \_\_\_\_\_

**Beta bloqueador** ( ) sim ( ) não **Contra-indicação** ( ) Sim ( ) Não

Qual Contra-indicação? \_\_\_\_\_

Carvedilol	Metoprolol	Bisoprolol	Atenolol	Propranolol	Outro
Mg					

**IECA** ( ) sim ( ) não

Captopril	Enalapril	Outro -
Mg		

**BRA** ( ) sim ( ) não

Losartan	Candesartan	Ibesartan	Outro -
Mg			

**IC** ( ) confirmada ( ) sem IC ( ) IC compensada ( ) IC descompensada

**Complicação na internação** ( ) Sim ( ) Não

Qual: \_\_\_\_\_

**Evolução:** ( ) Alta ( ) Óbito hospitalar

**Causa Óbito:** \_\_\_\_\_

**Óbito evolutivo** ( ) sim ( ) não **Óbito tempo** \_\_\_\_\_

**Causa Óbito:** \_\_\_\_\_

**Re-internação** ( ) sim ( ) não **Tempo Re-internação** \_\_\_\_\_

**Re-internação IC:** ( ) sim ( ) não

**APÊNDICE D - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO  
CONVENCIONAL**

**BANCO DE DADOS CLÍNICA IC – HUCFF / UFRJ – FICHA Prontuário tradicional**

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data de internação na emergência: \_\_\_\_\_

Data de internação na enfermaria: \_\_\_\_\_

Tempo de internação na emergência: \_\_\_\_\_

Exames na **ADMISSÃO na EMERGÊNCIA:**

Ht            Hb            Uréia            Creatinina            Sódio            Potássio

Durante a Internação na emergência: Maior Creatinina: \_\_\_\_\_ Maior Uréia: \_\_\_\_\_

**Avaliação da Função Renal Basal:**

Menor creatinina nos 6 meses anteriores à internação: \_\_\_\_\_

Clearance de creatinina pela fórmula sMDRD: \_\_\_\_\_

Homens  $(186.3 \times \text{creatinina}) - (1,154 \times \text{idade}) - 0,203$

Mulheres  $(186.3 \times \text{creatinina}) - (1,154 \times \text{idade}) - 0,203) \times 0,742$

IRC: ( ) sim    ( ) não

Estágio: ( ) I    ( ) II    ( ) III    ( ) IV    ( ) V

**APÊNDICE E - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS ADMINISTRATIVOS DO PRONTUÁRIO ELETRÔNICO PARA O RELACIONAMENTO PROBABILÍSTICO****BANCO DE DADOS CLÍNICA IC – HUCFF / UFRJ – FICHA Prontuário tradicional**

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE INTERNAÇÃO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ DATA DA ALTA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

# INTERNAÇÃO

PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

ÓBITONO HUCFF: ( ) SIM ( ) NÃO Data do óbito: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Última passagem no HUCFF: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Órgão expedidor: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Naturalidade – cidade: \_\_\_\_\_ Naturalidade – estado: \_\_\_\_\_

LOGRADOURO: \_\_\_\_\_ ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

NUMERO: \_\_\_\_\_ COMPLEMENTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_

Tel residencial: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Cor da pele: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

CNS: \_\_\_\_\_

NOME DA MÃE: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE F - TUTORIAL DO MÉTODO DE RELACIONAMENTO PROBABILÍSTICO ENTRE O BANCO DA PESQUISA E O BANCO DO SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE MORTALIDADE ATRAVÉS DO PROGRAMA OPENRECLINK

### 1. OBJETIVO

Identificar óbitos entre os pacientes com perda de seguimento, em uma coorte de pacientes admitidos no HUCFF por insuficiência cardíaca, no período de 2006 a 2011, através de uma estratégia de relacionamento probabilístico de dados (*linkage*) entre o registro de ICD do HUCFF e o banco de dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro.

### 2. FONTES DE DADOS

#### 2.1 BANCO DE DADOS DE MORTALIDADE IDENTIFICADO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

- Período: anos completos de 2006 a 2012
- Total de entradas: 890.898
- Variáveis: 140
- Variáveis de identificação:

# Variável	Nome da variável	Descrição da variável
2	numerodo	Número da declaração de óbito
12	numsus	Número do cartão nacional de saúde
13	natural	Naturalidade
15	nome	Nome do falecido
16	nome do pai	Nome do pai
17	nome da mãe	Nome da mãe
18	dtnasc	Data de nascimento
19	idade	Idade em anos completo
20	sexo	Sexo
21	racacor	Cor da pele

22	estciv	Estado Civil
23	esc	Escolaridade
24	Esc 2010	Escolaridade tabulação até 2010
26	Ocupação	Ocupação
27	codestres	Código do estado de residência
28	codmunres	Código do município de residência
29	baire	Bairro de residência
32	endres	Endereço de residência
34	numres	Número da residência
36	cepres	CEP da residência

- Outras variáveis que podem ajudar no processo de revisão manual:

# Variável	Nome da variável	Descrição da variável
10	dtobito	Data do óbito

- Variáveis de saída de interesse:

# Variável	Nome da variável	Descrição da variável
10	dtobito	Data do óbito
39	lococor	Local de ocorrência do óbito
40	codestab	Código do estabelecimento
41	codestabocor	Código do estabelecimento
73	linhaa	Linha a da DO
74	linhab	Linha b da DO
75	linhac	Linha c da DO
76	linhad	Linha d da DO
77	linhai	Linha i da DO
79	causabas	Causa básica do óbito

## 2.2 REGISTRO CLÍNICO DOS PACIENTES ADMITIDOS POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

- Período: 01/01/2006 a 31/12/2011

- Total de entradas: 461

- Seguimento completo: 247
- Óbitos: 153
- Variáveis: 183
- Variáveis de identificação:

# Variável	Nome da variável	Descrição da variável
1	NOME	Nome
2	PRONTUÁRIO	Prontuário
3	REGISTRO	Registro
15	RG	Número da identidade
17	CPF	Número do CPF
18	DATANASC	Data de nascimento
19	NATCIDADE	Naturalidade
20	NATESTADO	Estado de nascimento
21	LOGRADOURO	Tipo de logradouro
22	ENDEREÇO	Nome do logradouro
23	NUMERO	Numero da residência
24	COMPLEMENTO	Complemento da residência
25	BAIRRO	Bairro da residência
26	CIDADE	Cidade da residência
27	CEP	Número do CEP
30	ESTCIVIL	Estado civil
31	COR	Cor da pele
32	PROFISSÃO	Profissão
33	ESCOLARIDADE	Escolaridade
34	CNS	Número do cartão nacional de saúde
35	NOMEMAE	Nome da mãe

- Outras variáveis que podem ajudar no processo de revisão manual:

# Variável	Nome da variável	Descrição da variável
6	DATAALTA	Data do alta
13	DATAULTPAS	Data da última passagem no HUCFF

### 3. PRÉ-PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os bancos de dados de mortalidade são fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde, em arquivos separados por ano, no formato dbase. Para que a análise pudesse ser realizada, os seis arquivos correspondentes aos anos de 2006 a 2012 foram unificados em uma única planilha denominada DO total com auxílio do software OpenOffice.org Calc versão 3.4.0.

Após a unificação dos bancos de mortalidade no banco DO total, foram excluídos os códigos missing ou inválidos nos campos nome e nome da mãe (ex: desconhecido(a), homem branco (negro), mulher branca (negra)).

Foi criado um código unívoco de identificação para cada entrada no banco de estudo. Foi criado um subconjunto de dados do banco de pesquisa contendo apenas os dados da primeira internação de cada paciente. Este banco foi convertido para o formato dbase (DBF4), através do software SPSS 21.0. O novo arquivo foi denominado BASEPEDRO.dbf.

A seguir, no ambiente do OpenOffice.org Calc versão 3.4.0, foram retirados acentos, cedilhas, espaços, algarismos e símbolos dos campos de nome e nome da mãe, nos dois bancos. Todas as datas foram padronizadas como aaaa/mm/dd. Os nomes dos campos comuns foram padronizados, utilizando caixa baixa para o banco DO total e caixa alta para o banco BASEPEDRO.

A seguir foram selecionados subconjuntos de registro de interesse em ambos os bancos:

#### Variáveis selecionadas para blocagem e comparação no *Linkage*

	DOtotal	BASEPEDRO
Descrição	Nome	Nome
Número do cartão nacional de saúde	numsus	CNS
Naturalidade	natural	NATCIDADE
Nome do falecido	nome	NOME
Nome da mãe	nome da mãe	NOMEMAE
Data de nascimento	dtnasc	DATANASC
Sexo	sexo	SEXO
Cor da pele	racacor	COR
Estado Civil	estciv	ESTCIVIL
Escolaridade	esc	ESCOLARIDADE

Ocupação	Ocupação	PROFISSÃO
Bairro de residência	baire	BAIRRO
Endereço de residência	endres	ENDEREÇO
Número da residência	numres	NUMERO
CEP da residência	cepres	CEP

#### Outras variáveis para identificação unívoca e ajuda na seleção manual:

	<b>DOtotal</b>	<b>BASEPEDRO</b>
<b>Descrição</b>	<b>Nome</b>	<b>Nome</b>
Número da declaração de óbito	numerodo	X
Número de registro	X	Registro
Data do óbito	dtobito	X
Data do alta		DATAALTA
Data da última passagem no HUCFF		DATAULTPAS

#### 4. IMPORTAÇÃO

Os dois arquivos foram importados para o programa OpenRecLink através da opção: Arquivo -> Ferramentas -> Movimenta -> Importa dpf . Através deste comando foram criados os arquivos DOtotal.dtw e BASEPEDRO.dtw.

#### 5. PADRONIZAÇÃO

A padronização foi utilizada para preparar as variáveis nos bancos e diminuir os erros na fase de pareamento. Este procedimento foi feito em duas etapas, uma para cada banco. Através do comando padroniza -> configura foram selecionados os bancos originais e escolhidas as opções de configuração para cada um.

Nesta etapa, em cada banco, foram selecionadas as variáveis que seriam utilizadas para blocagem, comparação, revisão manual e identificação unívoca. Também foram selecionadas as rotinas de padronização para cada variável utilizada.

<b>DOtotal</b>	<b>BASEPEDRO</b>	
<b>Nome</b>	<b>Nome</b>	<b>Rotina de padronização</b>
numsus	CNS	Número
natural	NATCIDADE	Cópia simples
nome	NOME	Cópia nome
		Subdivide nome (PBLOCO/UBLOCO)
nome da mãe	NOMEMAE	Cópia nome
		Subdivide nome (PBLOCOMAE/UBLOCOMAE)
dtnasc	DATANASC	Cópia data
		Subcadeia dia
		Subcadeia mês
		Subcadeia ano
sexo	SEXO	Número
racacor	COR	Número
estciv	ESTCIVIL	Número
esc	ESCOLARIDADE	Número
Ocupação	PROFISSÃO	Número
baire	BAIRRO	Cópia simples
endres	ENDEREÇO	Cópia simples
numres	NUMERO	Número
cepres	CEP	Número
numerodo	X	Número
X	Registro	Número
dtobito	X	Cópia simples
x	DATAALTA	Cópia data
x	DATAULPAS	Cópia data

PBLOCO – código fonético Soundex do primeiro nome; UBLOCO – código fonético Soundex do último nome.

Ao final do processo, foram criados os arquivos de padronização DOtotal.stdcfg e BASEPEDRO.stdcfg. Após execução dos arquivos (comando Padroniza -> executa) foram gerados os arquivos com os bancos padronizados nomeados como: DO1.dtw e PEDRO1.dtw.

## 6. RELACIONAMENTO

Foram criadas pastas passo, numeradas de 1 a 15. Cada etapa do relacionamento era guardada em uma pasta passo. Isto foi executado todas as

vezes que o relacionamento entre os bancos era processado.

## 6.1 RELACIONAMENTO

Para executar o relacionamento entre o bancos derivados do DOtotal e BASEPedro foi criado um arquivo de configuração para cada passo denominado Passo1.Inkcfg até Passo15.Inkcfg. O arquivo de comparação utilizado era sempre o DO1.dtw até o DO15.dtw de acordo com o passo executado e o arquivo de referência o Pedro1.dtw a Pedro15.dtw de acordo com o passo.

## 6.2 BLOCAGEM

A blocagem consiste na indexação dos bancos relacionados através da combinação de campos. Ela aumenta a probabilidade de encontrar pares verdadeiros. As variáveis utilizadas para blocagem foram: Sexo, PBLOCO, UBLOCO, PBLOCOMAE, UBLOCOMAE e ano de nascimento. Foi empregada uma estratégia de blocagem em 15 etapas para garantir uma maior sensibilidade na busca dos óbitos, conforme demonstrado no quadro abaixo:

<b>Passo</b>	<b>Chave de blocagem</b>
<b>1</b>	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>2</b>	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE
<b>3</b>	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>4</b>	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + UBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>5</b>	Sexo + PBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>6</b>	Sexo + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>7</b>	PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>8</b>	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + ano de nascimento
<b>9</b>	Sexo + PBLOCO + PBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>10</b>	Sexo + UBLOCO + UBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>11</b>	Sexo + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
<b>12</b>	PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE
<b>13</b>	Sexo + PBLOCO + UBLOCO
<b>14</b>	PBLOCO + UBLOCO + ano de nascimento
<b>15</b>	PBLOCO + UBLOCO

### 6.3 COMPARAÇÃO

Os campos escolhidos para comparação foram nome, nome da mãe e data de nascimento, conforme o quadro abaixo. O algoritmo de comparação para nome e nome da mãe foi o aproximado, empregando-se como sensibilidade 92%, 1-especificidade 1% e proporção mínima de concordância de 85 %. Já a data de nascimento foi comparada através do algoritmo caracter empregando-se sensibilidade de 90%, 1-especificidade de 5% e proporção mínima de concordância de 65%. Estes valores foram extrapolados do estudo de Camargo Jr. & Coeli (2000).

<b>Passo</b>	<b>Campos de comparação</b>
1	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
2	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
3	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
4	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
5	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
6	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
7	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
8	Nome + data de nascimento
9	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
10	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
11	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
12	Nome + Nome da mãe + data de nascimento
13	Nome + data de nascimento
14	Nome + data de nascimento
15	Nome + data de nascimento

### 7. REVISÃO MANUAL (COMBINA)

Em cada etapa, após criar o arquivo de configuração daquele passo do relacionamento ele foi executado criando um novo arquivo denominado Passo1.dbf a Passo15.dbf, conforme o passo executado. A seguir, através da opção Combina -> Examina foi feita a revisão manual dos pares.

Os critérios utilizados para aceitar os pares como verdadeiros foram:

1. Concordância nos quatro campos utilizados para blocagem e comparação: nome, nome da mãe, data de nascimento e sexo;
2. Concordância em três dos quatro campos;

3. Concordância em dois dos quatro campos, com concordância parcial nos outros dois campos (diferença de até dois caracteres no primeiro e último nome ou no dia, mês ou ano da data);
4. Concordância em dois dos quatro campos e concordância nos campos bairro e, ou endereço;
5. Concordância de nomes incomuns com concordância parcial nos outros campos foi considerada como critério para pares verdadeiros.

Data do óbito menor que a data da alta hospitalar ou a data da última passagem foi utilizada como critério adicional para classificar pares como falsos.

O quadro a seguir sumariza o número de pares encontrado de acordo com cada passo do relacionamento:

<b>Passo</b>	<b>Intervalo de escores</b>	<b>Escore selecionados</b>	<b>Total de pares identificados</b>
<b>1</b>	17,21 - 7,19	17,21 - 14,74	207
<b>2</b>	16,69 - 2,4	16,69 - 15,94	10
<b>3</b>	16,87 - 7,11	16,87 - 13,81	12
<b>4</b>	16,95 - 6,9	16,95 - 14,47	14
<b>5</b>	16,85 - 4,16	16,85 - 15,65	3
<b>6</b>	16,96 - 3,27	16,96 - 13,92	7
<b>7</b>	17,21 - 7,16	17,21 - 15,96	7
<b>8</b>	10,69 - 4,04	10,69 - 10,17	39
<b>9</b>	16,27 - 4,16	16,27 - 11,62	2
<b>10</b>	15,15 - 3,21	15,15	1
<b>11</b>	8,59 - 2,07	-	0
<b>12</b>	14,02 - 2,34	-	0
<b>13</b>	10,69 - 1,77	10,69 - 9,93	10
<b>14</b>	10,69 - 4,04	10,69 - 10,64	3
<b>15</b>	-	-	0
<b>Total</b>			315

Em cada etapa, após examinar manualmente os pares, foi criado um arquivo de configuração denominado Passo1.Inkcfg. No passo seguinte este arquivo de configuração foi executado através da opção Combina -> Executa sendo gerados 3 novos arquivos: Passo1.dtw a Passo15.dtw (arquivo de pares do passo 1 a passo 15), DO2.dtw a DO16.dtw e PEDRO2.dtw a PEDRO16.dtw (arquivos reduzidos, sem

os pares já relacionados que serão utilizados nos passos subsequentes).

## **8. ASSOCIA**

Na etapa seguinte através do comando associa os arquivos de pares (Passo a Passo 15) foram unificados em um arquivo único denominado partot.dtw. Após esta fusão dos arquivos de pares o mesmo comando Associa foi utilizado para criar um novo arquivo contendo os dados de interesse de cada banco, tendo como arquivo mestre o partot.dtw. Este novo banco foi mportado para o SPSS versão 21.0.

## **9. DEDUPLICACAO**

Dentro do ambiente do SPSS foi aplicada uma rotina de deduplicação para excluir pares repetidos entre a amostra.

## **10. AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA**

Dos 450 pacientes incluídos na coorte apenas 239 pacientes (53,1%) apresentavam seu estado vital conhecido em 31 de dezembro de 2012. Destes, 141 (59%) faleceram até 31 de dezembro de 2012. O relacionamento com a base de dados do SIM identificou 138 óbitos.

Na tabela abaixo, encontram-se os dados de ocorrência de óbito no registro, obtidos pelos dados do prontuário eletrônico e (seguimento ativo – padrão-ouro) e pelo relacionamento dos bancos (seguimento passivo). O seguimento passivo não identificou dez óbitos (falsos-negativos) e não classificou nenhum paciente incorretamente como tendo falecido (falso-positivo).

<b>Seguimento Passivo - DO</b>	<b>Seguimento ativo - PEP</b>		
	<b>Óbito</b>	<b>Vivo</b>	<b>Total</b>
<b>Óbito</b>	138	0	138
<b>Vivo</b>	3	98	101
<b>Total</b>	141	98	239

<b>Sensibilidade</b>	97,87%	<b>VPP</b>	100%
<b>Especificidade</b>	100%	<b>VPN</b>	97,03%
<b>Acurácia</b>	98,74%		

A sensibilidade foi de 97,87%, enquanto a especificidade foi de 100%. Os valores preditivo positivo e preditivo negativo foram iguais a 100% e 97,03%, respectivamente e a acurácia 98,47%.

## APÊNDICE G – ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA

Folha de Rosto:

Título: Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros na identificação de óbitos de pacientes admitidos por insuficiência cardíaca descompensada.

Title: Accuracy of a probabilistic record-linkage methodology used to track deaths from patients admitted for decompensated heart failure.

Título: La exactitud del método probabilístico de relación para identificar muertes de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada.

Título resumido: Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros

Autores

- 1- Pedro Pimenta de Mello Spinetti – Universidade Federal do Rio de Janeiro
- 2- Luiz Augusto Feijó - Universidade Federal do Rio de Janeiro
- 3- Marcelo Iorio Garcia - Universidade Federal do Rio de Janeiro
- 4- Andrea Silvestre de Souza - Universidade Federal do Rio de Janeiro
- 5- Sergio Salles Xavier - Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Resumo:**

O método de relacionamento probabilístico de registros vem sendo cada vez mais empregado na identificação de desfechos em estudos de coorte. O objetivo deste trabalho é avaliar a acurácia deste método na identificação de óbitos evolutivos em uma coorte de 450 pacientes internados em um hospital universitário por insuficiência cardíaca, em um período de seis anos. O estado vital dos membros da coorte foi determinado a partir do prontuário eletrônico dos pacientes. O método probabilístico foi utilizado para relacionar os registros da coorte com aqueles da base do Sistema de Informações de Mortalidade, visando à identificação de óbitos. Foi empregado o *software* OpenRecLink. Apenas 53,6% pacientes apresentavam estado vital conhecido ao final do seguimento e destes 59,3% haviam falecido. O método apresentou sensibilidade de 97,9%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 97% e acurácia de 98,8%. O relacionamento probabilístico de registros parece ser uma valiosa ferramenta na identificação de óbitos em estudos de coorte realizados no Brasil.

Palavras-chave: Registro Médico Coordenado; Análise de Dados; Registros de Mortalidade; Insuficiência Cardíaca; Taxa de Sobrevida.

## Abstract

Probabilistic record linkage method may be used to identify outcomes in cohort studies, but few studies in Brazil have evaluated its accuracy. The aim of this work is evaluate the accuracy of the record linkage method in identifying deaths in a cohort of 450 patients hospitalized in a university hospital for decompensated heart failure considering a period of six years. The patient was followed at least one year after hospital admission. The vital status of cohort members was determined by review of the patient's electronic medical records. The linkage was used to relate the cohort records (gold standard) with those of the Mortality System Database, in order to identify evolutionary deaths. We used the OpenRecLink software.

Only 53.6% of patients had their vital status known in established data and from this total, 59.3% had died. The method had a sensitivity of 97.9%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, a negative predictive value of 97% and an accuracy of 98.8%. The probabilistic record linkage appears to be a valuable tool to identify deaths in cohort studies conducted in Brazil.

**Keywords:** Medical Record Linkage; Data Analysis; Mortality Registries; Heart Failure; Survival Rate.

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das cardiopatias, sendo um importante desafio clínico na área da saúde. Trata-se de um problema em progressão no Brasil e no mundo<sup>1</sup>. Estudos de coorte têm sido conduzidos em todo o mundo para melhor compreender sua epidemiologia<sup>2,3,4</sup>.

Perdas de seguimento são uma importante fonte de viés para estudos de coorte. Pacientes não localizados ao longo do estudo podem ter desenvolvido a doença investigada ou até mesmo falecido. Diversas alternativas têm sido empregadas na tentativa de reduzir esta perda de seguimento como: uma melhor seleção dos indivíduos incluídos na pesquisa, contatos frequentes através de consultas de revisão, telefonemas cartas ou telegramas<sup>5</sup>. A possibilidade da identificação de desfechos como morte ou internação de forma passiva através do relacionamento entre bancos de dados administrativos e epidemiológicos vem sendo cada vez mais utilizada por pesquisadores na área da saúde<sup>6</sup>.

Esta tarefa é muito simples quando existe uma chave de identificação comum entre os diferentes bancos de dados de interesse como o número do prontuário, número do registro no cadastro de pessoas físicas (CPF) ou o número do cartão nacional de saúde (CNS).

Na ausência deste identificador comum o relacionamento probabilístico de dados é uma alternativa<sup>7</sup>. A busca de óbitos no sistema de informações de mortalidade brasileiro enquadra-se nesta situação. Embora o número da CNS seja um dos campos da declaração de óbito (DO), este dado é subnotificado não podendo ser utilizado chave de identificação no relacionamento com a base de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

O principal objetivo do relacionamento probabilístico de registros é encontrar pares de registros que se referem a uma mesma pessoa. Isto é possível através do pareamento das bases de dados utilizando-se probabilidades de concordância e discordância entre um conjunto de variáveis<sup>6</sup>.

Normalmente, são usadas para a identificação de indivíduos variáveis como: nome, nome da mãe, sexo, endereço e data de nascimento. Informações adicionais como estado civil, educação, entre outras, podem ser utilizadas, dependendo da qualidade do seu preenchimento.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros a ser utilizada para identificação de óbitos em uma coorte de pacientes admitidos com insuficiência cardíaca descompensada em um hospital universitário, empregando-se como padrão-ouro as informações de estado vital registradas no prontuário eletrônico dos pacientes (PEP).

## Metodologia

Para este estudo utilizou-se uma coorte de 450 pacientes admitidos com insuficiência cardíaca descompensada em um hospital universitário no período compreendido entre janeiro de 2006 e dezembro de 2011. O estado vital destes pacientes foi acompanhado através do registro em prontuário eletrônico de consultas de revisão, visitas à emergência, re-hospitalizações e óbito hospitalar, sendo considerado como padrão-ouro.

Foi realizado o relacionamento do banco de dados original da pesquisa com o banco de dados do SIM contendo as informações referentes a 890.898 declarações de óbitos do Estado do Rio de Janeiro entre os anos de 2006 a 2012. As bases de dados de mortalidade foram obtidas junto ao Departamento de Dados Vitais, Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro.

Este relacionamento foi realizado utilizando-se o programa *OpenRecLink* na plataforma *Windows 7*, 64 bits da *Microsoft*. Foram selecionadas quatro variáveis (nome, nome da mãe, sexo e data de nascimento) para os procedimentos de blocagem e comparação dos dados.

Inicialmente procedeu-se a padronização das variáveis e a quebra em componentes dos campos nome, nome da mãe e data de nascimento. Foi utilizada uma estratégia de relacionamento em 14 passos (Tabela 1), empregando-se como chaves de blocagem a combinação dos seguintes campos: código fonético (Soundex) do primeiro nome (PBLOCO), código fonético (Soundex) do último nome (UBLOCO), código fonético (Soundex) do primeiro nome da mãe (PBLOCOMAE), código fonético (Soundex) do último nome da mãe (UBLOCOMAE), sexo e ano de nascimento<sup>8</sup>.

Como regra de classificação, no intuito de minimizar a ocorrência de falsos-positivos, foi utilizado primeiramente o passo com o número máximo de variáveis (6) e em seguida todas as combinações possíveis com cinco variáveis. Para um número menor de variáveis, não foram esgotadas todas as possibilidades, devido ao tempo de processamento que seria necessário (seriam necessárias mais 50 combinações com quatro, três e duas variáveis).

Para o cálculo dos escores empregou-se os campos: nome completo, nome completo da mãe e data de nascimento, que foram comparados utilizando-se, algoritmos baseados na distância de *Levenshtein* para nome e nome da mãe e na comparação caractere a caractere para data de nascimento<sup>9</sup>. Foram utilizados valores de parâmetros de pareamento sugeridos por Camargo Jr. e Coeli<sup>10</sup>.

Todos os pares com valores de escore superior a sete foram revisados manualmente por um dos autores deste trabalho para a classificação final. Pares com valor de escore inferior

a esse limiar foram considerados como falsos.

Os campos endereço (logradouro e bairro), estado civil e data da alta hospitalar (presente apenas no banco da coorte) foram utilizadas adicionalmente no processo de revisão manual dos pares para confirmar ou excluir pares duvidosos.

Utilizando-se as informações do registro de internações como padrão-ouro, estimaram-se a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) para os dados obtidos por meio do relacionamento dos bancos.

O presente trabalho é um subestudo do projeto: Insuficiência Cardíaca Descompensada (ICD): Análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade e abordagem diagnóstica e terapêutica tendo sido registrado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição sob o número 065/09.

## Resultados

Dos 450 pacientes incluídos na coorte inicialmente, apenas 241 (53,56%) apresentavam seu estado vital conhecido em 31 de dezembro de 2012. Destes, 143 (59,34%) faleceram até 31 de dezembro de 2012. O relacionamento com a base de dados do SIM identificou 140 óbitos.

Na Tabela 2 encontram-se os dados de ocorrência de óbito, obtidos pelo prontuário eletrônico (padrão-ouro) e pelo relacionamento dos bancos. O relacionamento de dados não identificou três óbitos (falsos-negativos) e não classificou nenhum paciente incorretamente como tendo falecido (falso-positivo). A sensibilidade foi de 97,9% e a especificidade foi de 100%. O VPP e VPN foram iguais a 100% e 97%, respectivamente. A acurácia foi de 98,8%.

Na Tabela 3 é apresentado o número de pares identificado em cada passo da estratégia de relacionamento e a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia acumulativas a cada etapa. Os passos que identificaram o maior número de pares foram os passos um, quatro e oito. Os passos dez, onze e doze não identificaram nenhum par.

Os três casos falsos positivos foram identificado através de busca retrospectiva no banco do SIM pela data conhecida do óbito. No primeiro caso, houve a troca de uma consoante no primeiro do nome do paciente fazendo com que o PBLOCO nas duas bases fosse diferente, além disto, não constava o nome da mãe no banco do registro. Como todos os passos continham PBLOCO ou um dos dois componentes do nome da mãe, este par não foi gerado.

No segundo caso faltava um sobrenome no nome da paciente no banco do registro o que fez com que o UBLOCO fosse distinto entre os bancos, além disto, houve uma troca no primeiro nome da mãe, alterando o PBLOCOMAE e como todos os passos continham UBLOCO ou PBLOCOMAE este par não foi gerado.

No terceiro caso, houve a troca de uma consoante do primeiro nome o alterou o PBLOCO e um erro no último dígito do ano de nascimento. Como todos os passos continham PBLOCO ou ano de nascimento, este par também não foi gerado.

## Discussão

Os resultados demonstram que a estratégia de relacionamento probabilístico de dados adotada demonstrou excelente acurácia, apresentando especificidade de 100% e sensibilidade acima de 90%. Os resultados estão entre os melhores descritos na literatura<sup>6</sup> (sensibilidade 74 a 98% e sensibilidade 99% a 100%) e superiores aos encontrados por outros estudos nacionais<sup>7,11,12</sup>.

Neste estudo um maior número de passos foi adotado com o objetivo de aumentar a sensibilidade do método, assim como foi utilizada a data da alta para exclusão de pares duvidosos, no intuito de melhorar a especificidade. Acredita-se que esses parâmetros contribuíram para a melhor performance encontrada.

Dos 14 passos adotados, três não identificaram nenhum par e três identificaram menos de cinco pares. Os passos de 1 a 9 descritos na Tabela 1, obtiveram uma sensibilidade cumulativa de 91,6%, especificidade de 100,0% com acurácia de 95,0%. A redução do número de passos poderia então minimizar o tempo empregado no relacionamento sem apresentar grande impacto no resultado final. Dos cinco passos seguintes, o passo 13 foi o que encontrou os maior número de pares (8). Este passo não utiliza como variável os campos do nome da mãe e o ano de nascimento, o que permitiu o pareamento de indivíduos com erros graves nestas duas variáveis.

Dois dos três falsos negativos foram atribuídos a erros de digitação em pelo menos dois campos utilizados na estratégia de blocagem. O terceiro falso negativo foi fruto da associação de um erro de digitação com a ausência de um dos campos utilizados para blocagem.

## Conclusão

O relacionamento probabilístico de dados através do programa *OpenRecLink* mostrou-se uma poderosa ferramenta na identificação de óbitos em um estudo de coorte de pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

Contribuíram para os resultados encontrados a utilização de seis variáveis para blocagem, uma estratégia de relacionamento em múltiplos passos e o uso de uma variável auxiliar para exclusão de pares duvidosos.

Os passos com o maior número de variáveis foram os responsáveis pela identificação do maior número de pares, sugerindo que para o relacionamento de bases com grande número de indivíduos, estes passos iniciais poderiam ser os únicos utilizados, pois apresentaram uma boa acurácia e contribuiriam para a diminuição do tempo de análise.

## Referências

1. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. Arq. Bras. Cardiol. 2009 Set; 93(1 suppl.1):1-71.
2. Fonarow GC, Kirkwood F, Adams MD et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA. 2005 Fev; 293(5):572-80.
3. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: An analysis from the Organized Program to Initiate lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure(OPTIMIZE-HF). Am Heart J. 2008 Out; 156(4):662-73.
4. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. Arq Bras Cardiol. 2015; 104(6):433-442.
5. Hunt JR, White E. Retaining and Tracking Cohort Study Members. Epidemiologic Reviews. 1998 Abr; 20(1):57-70.
6. Silveira DP, Artmann E. Acurácia do método de relacionamento de bases. Rev Saúde Pública. 2009 Set; 43(5):875-82.
7. Coutinho ESF, Coeli CM. Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros para identificação de óbitos em estudos de sobrevivência. Cad Saúde Pública. 2006 Out; 22(10):2249-2252.
8. Coeli CM, Camargo Jr. KR Avaliação de diferentes estratégias de blocagem. Rev Bras Epidemiol 2002 Ago;5(2):185-196.
9. Camargo Jr. KR, Coeli CM. OpenRecLink: Guia do Usuário. Rio de Janeiro; 2012 – [acessado em 10/07/2014]. Disponível em: <http://sourceforge.net/projects/reclink/files/guiausuario.pdf/download>
10. Sousa MH, Cecatti JG, Hardy E et al. Relacionamento probabilístico de registros: uma aplicação na área de morbidade materna grave (*near miss*) e mortalidade materna. Cad Saúde Pública. 2008 mar; 24(3):653-662.
11. Capuani L, Bierrenbach AL, Abreu F et al. Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros na identificação de doadores de sangue no banco de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2014 ago; 30(8):1623-1632.
12. Fonseca MGP, Coeli CM, Lucena FFA et al. Acurácia da estratégia de relacionamento probabilístico em identificar óbitos entre casos de AIDS notificados no Sistema de

Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Cad Saúde Pública. 2010 jul; 26(7):1431-1438.

## Tabelas

**Tabela 1 – Estratégia de blocagem**

<b>Passo</b>	<b>Chave de blocagem</b>
1	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
2	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE
3	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + ano de nascimento
4	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + UBLOCOMAE + ano de nascimento
5	Sexo + PBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
6	Sexo + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
7	PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
8	Sexo + PBLOCO + UBLOCO + ano de nascimento
9	Sexo + PBLOCO + PBLOCOMAE + ano de nascimento
10	Sexo + UBLOCO + UBLOCOMAE + ano de nascimento
11	Sexo + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE + ano de nascimento
12	PBLOCO + UBLOCO + PBLOCOMAE + UBLOCOMAE
13	Sexo + PBLOCO + UBLOCO
14	PBLOCO + UBLOCO + ano de nascimento

**Tabela 2** - Acurácia da identificação de óbitos através do relacionamento probabilístico com a DO em relação à informação do PEP (padrão ouro)

Relacionamento probabilístico - DO	Padrão-ouro - PEP		
	Óbito	Vivo	Total
Óbito	140	0	140
Vivo	3	98	101
<b>Total</b>	<b>143</b>	<b>98</b>	<b>241</b>

Sensibilidade: 97,9%  
Especificidade: 100%

Valor preditivo positivo: 100%  
Valor preditivo negativo: 97%

Acurácia: 98,8%

**Tabela 3** - Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia conforme o passo do relacionamento

<b>Passo</b>	<b>Intervalo de escores</b>	<b>Escores selecionados</b>	<b># pares</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>Acurácia</b>
<b>1</b>	17,21 - 7,19	17,21 - 14,74	85	59,44%	100%	100%	62,82%	75,93%
<b>2</b>	16,69 - 2,4	16,69 - 15,94	8	65,03%	100%	100%	66,22%	79,25%
<b>3</b>	16,87 - 7,11	16,87 - 13,81	5	68,53%	100%	100%	68,53%	81,33%
<b>4</b>	16,95 - 6,9	16,95 - 14,47	10	75,52%	100%	100%	73,68%	85,48%
<b>5</b>	16,85 - 4,16	16,85 - 15,65	1	76,22%	100%	100%	74,24%	85,89%
<b>6</b>	16,96 - 3,27	16,96 - 13,92	3	78,32%	100%	100%	75,97%	87,14%
<b>7</b>	17,21 - 7,16	17,21 - 15,96	5	81,82%	100%	100%	79,03%	89,21%
<b>8</b>	10,69 - 4,04	10,69 - 10,17	12	90,21%	100%	100%	87,50%	94,19%
<b>9</b>	16,27 - 4,16	16,27 - 11,62	2	91,61%	100%	100%	89,09%	95,02%
<b>10</b>	15,15 - 3,21	-	0	91,61%	100%	100%	89,09%	95,02%
<b>11</b>	8,59 - 2,07	-	0	91,61%	100%	100%	89,09%	95,02%
<b>12</b>	14,02 - 2,34	-	0	91,61%	100%	100%	89,09%	95,02%
<b>13</b>	10,69 - 1,77	10,69 - 9,93	8	97,20%	100%	100%	96,08%	98,34%
<b>14</b>	10,69 - 4,04	10,69 - 10,64	1	97,90%	100%	100%	97,03%	98,76%
<b>Total</b>			<b>140</b>	<b>97,90%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>97,03%</b>	<b>98,76%</b>

VPP - valor preditivo positivo, VPN - valor preditivo negativo, # - número

**ANEXOS**

## ANEXO A – MODELO DA DECLARAÇÃO DE ÓBITO

 <b>República Federativa do Brasil</b> <b>Ministério da Saúde</b> 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		<b>Declaração de Óbito</b>					
<b>I</b>	<b>Identificação</b>	1 Tipo de óbito 1 <input type="checkbox"/> Fetal 2 <input type="checkbox"/> Não Fetal	2 Data de óbito ____/____/____	Hora ____:____	3 Cartão SUS ____	4 Naturalidade ____/____ (se diferente do local de nascimento)	
		5 Nome do Falecido ____					
<b>II</b>	<b>Residência</b>	6 Nome do Pai ____		7 Nome da Mãe ____			
		8 Data de nascimento ____/____/____	9 Idade Anos completos _____ Meses _____ Dias _____ Horas _____ Minutos _____ Ignorado <input type="checkbox"/>	10 Sexo M - Masc. <input type="checkbox"/> F - Fem. <input type="checkbox"/> I - Ignorado <input type="checkbox"/>	11 Raça/Cor 1 Branco <input type="checkbox"/> 4 Preto <input type="checkbox"/> 2 Amarelo <input type="checkbox"/> 5 Indígena <input type="checkbox"/> 3 Pardo <input type="checkbox"/> 6 Ancestral <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>	12 Situação conjugal <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Separado judicialmente/ <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> União estável/ <input type="checkbox"/> Viúvo <input type="checkbox"/> Ignorada <input type="checkbox"/>	
<b>III</b>	<b>Ocorrência</b>	13 Escolaridade (última série concluída) Nível 1 Sem escolaridade <input type="checkbox"/> 3 Médio (antigo 2º grau) <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> 2 Fundamental I (1ª a 4ª Série) <input type="checkbox"/> 4 Superior incompleto <input type="checkbox"/> 3 Fundamental II (5ª a 8ª Série) <input type="checkbox"/> 5 Superior completo <input type="checkbox"/>		14 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado) ____ Código CBO 2002 _____		15 Logradouro (rua, praça, avenida, etc.) ____ Número _____ Complemento _____ CEP _____	
		16 Bairro/Distrito ____ Código _____		17 Município de residência ____ Código _____		18 UF ____	
<b>IV</b>	<b>Fetal ou menor que 1 ano</b>	19 Local de ocorrência do óbito 1 Hospital <input type="checkbox"/> 2 Domicílio <input type="checkbox"/> 3 Outros <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> 4 Outros estabelec. saúde <input type="checkbox"/> 5 Via pública <input type="checkbox"/>		20 Estabelecimento ____ Código CNES _____		21 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (rua, praça, avenida, etc.) ____ Número _____ Complemento _____ CEP _____	
		22 Bairro/Distrito ____ Código _____		23 Município de ocorrência ____ Código _____		24 UF ____	
<b>V</b>	<b>Condições e causas do óbito</b>	PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO - INFORMAÇÕES SOBRE A MÃE					
		25 Idade (anos) ____	26 Escolaridade (última série concluída) Nível 1 Sem escolaridade <input type="checkbox"/> 3 Médio (antigo 2º grau) <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> 2 Fundamental I (1ª a 4ª Série) <input type="checkbox"/> 4 Superior incompleto <input type="checkbox"/> 3 Fundamental II (5ª a 8ª Série) <input type="checkbox"/> 5 Superior completo <input type="checkbox"/>	27 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregada) ____ Código CBO 2002 _____		28 Número de filhas vivas Nascidas vivas _____ Perdas fetais/ abortos _____ Ignorado <input type="checkbox"/>	
<b>VI</b>	<b>Médico</b>	30 Tipo de gravidez 1 Única <input type="checkbox"/> 2 Dupla <input type="checkbox"/> 3 Tripla e mais <input type="checkbox"/> 4 Ignorada <input type="checkbox"/>		31 Tipo de parto 1 Vaginal <input type="checkbox"/> 2 Cesáreo <input type="checkbox"/> 3 Ignorado <input type="checkbox"/>		32 Morte em relação ao parto 1 Antes <input type="checkbox"/> 2 Durante <input type="checkbox"/> 3 Depois <input type="checkbox"/> 4 Ignorado <input type="checkbox"/>	
		33 Peso ao nascer ____ Unidade _____		34 Número da Declaração de Nascimento Vivo ____		35 Nome do Médico ____ CRM _____	
<b>VII</b>	<b>Causas externas</b>	36 A morte ocorreu 1 Na gravidez <input type="checkbox"/> 3 No aborto <input type="checkbox"/> 5 De 43 dias a 1 ano após o parto <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> 2 No parto <input type="checkbox"/> 4 Até 42 dias após o parto <input type="checkbox"/> 6 Não ocorreu nestes períodos <input type="checkbox"/>		37 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 3 Ignorado <input type="checkbox"/>		38 Diagnóstico confirmado por: 1 Necropsia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Tempo aproximado entre o início da doença e a morte _____ CID _____	
		39 Causas da morte PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte. a) _____ Devido ou como consequência de: _____ b) _____ c) _____ d) _____ CAUSAS ANTECEDENTES Estados mórbidos, se existirem, que produzem a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica. e) _____ f) _____ g) _____ PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima. h) _____ i) _____ j) _____		ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA			
<b>VIII</b>	<b>Causas externas</b>	40 Nome do Médico ____		41 CRM ____		42 Óbito atestado por Médico 1 Assistente <input type="checkbox"/> 4 SVO <input type="checkbox"/> 2 Substituto <input type="checkbox"/> 5 Outro <input type="checkbox"/> 3 IML <input type="checkbox"/>	
		43 Município e UF do SVO ou IML ____ UF _____		44 Nome de contato (telefone, fax, e-mail, etc.) ____		45 Data do atestado ____/____/____	
<b>IX</b>	<b>Localidade, Si Médico</b>	46 Nome do Médico ____		47 Assinatura ____		48 Testemunhas A _____ B _____	
		49 Prováveis circunstâncias de morte não natural (informações de caráter estritamente epidemiológico) Tipo <input type="checkbox"/> Acidente <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Homicídio <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> Acidente do trabalho <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>		50 Fonte de informação 1 <input type="checkbox"/> Boletim de Ocorrência <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Família <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/>		51 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência ____	
<b>X</b>	<b>Cartório</b>	52 Nome do Médico ____		53 Município e UF do SVO ou IML ____ UF _____		54 Data ____/____/____	
		55 Nome do Médico ____		56 Registro ____		57 Data ____/____/____	
<b>XI</b>	<b>Localidade, Si Médico</b>	58 Nome do Médico ____		59 Município e UF do SVO ou IML ____ UF _____		60 Data ____/____/____	
		61 Nome do Médico ____		62 Registro ____		63 Data ____/____/____	

## ANEXO B - PARECER DO CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho  
Faculdade de Medicina  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

## Coordenador:

Alice Helena Dutra Violante  
Médico - Prof. Associado

## Secretário:

Zuzimara Rodrigues da Silva  
Professor

## Membros Titulares:

- Beatriz Maria Alnsia de Herédia  
Antropólogo - Prof. Associado
- Carlos Henrique Fernandes Castelpoggi  
Médico - Especialista
- Eliza Regina Ambrosio  
Assistente Social - Mestre
- Helena Warzynsky  
Representante dos Usuários
- Luzia da Conceição de Araujo Marques  
Enfermeiro - Mestre
- Marco Antonio Alves Brasil  
Médico - Professor Adjunto
- Mario Teixeira Antonio  
Farmacêutico - Especialista
- Nuzimar Conceição Fernandes  
Médico - Prof. Adjunto
- Paulo Feijó Baroso  
Médico - Prof. Assistente
- Roberto Coury Pedrossi  
Médico - Doutor

## Membros Suplentes:

- Anna Paola Trindade Rocha Pierucci  
Nunciária - Professor Auxiliar
- Beatriz Moritz Trope  
Médico - Doutora
- Carlos Alberto Guimarães  
Médico - Prof. Associado
- Cesônia de Assis Martinusso  
Jornalismo
- Lucia Helena Luiza Vieira Amin  
Biólogo - Mestre
- Maria Bernadete Tavares Soares  
Representante dos Usuários
- Maria da Conceição Lopes Buarque  
Assistente Social
- Mariângela Oliveira da Silva  
Enfermeiro
- Michel Jean-Marie Thiollet  
Sociólogo - Prof. Adjunto
- Nathalie Henrique Silva Canedo  
Médico - Professor Adjunto
- Renan Moritz Vanier Rodrigues Almeida  
Engenheiro - Professor Adjunto
- Rui Haddad  
Médico - Prof. Adjunto

CEP - MEMO - n.º 548/09

Rio de Janeiro, 09 de julho de 2009.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Prof. Sergio Salles Xavier

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa páginas 001 a 020 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 065/09 - CEP

Título: "Insuficiência Cardíaca Descompensada (ICD): Análise do perfil etiológico, preditores prognósticos e impacto da clínica de IC na qualidade da abordagem diagnóstica e terapêutica."

Pesquisador (a) responsável: Prof. Sergio Salles Xavier

Data de apreciação do parecer: 09/07/2009

Parecer: "APROVADO."

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 09/01/2009, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof.ª Alice Helena Dutra Violante  
Coordenadora do CEP

## ANEXO C – TERMO DE RESPONSABILIDADE



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA DE VIGILANCIA EM SAÚDE

### Termo de Compromisso para Utilização de Bases de Dados Identificadas

Eu, Pedro Pimenta de Mello Spindt  
representando o (a) Universidade Federal do Rio de Janeiro abaixo  
(nome da instituição)  
assinado(a), portador(a) do documento de identidade e matrícula na Instituição CRM  
5274642 / DRG 311423765, tendo em vista a utilização da base de dados para  
subsidiar o projeto de tese Sintomas cardiovasculares na sessi-  
ficiência cardíaca descompensada respondendo aos desafios pós-alta  
hospitalar, na data de 03 de abril de 2014,  
assumo a responsabilidade de:

- (1) não fazer cópias das bases de dados;
- (2) não repassar, comercializar ou transferir a terceiros as informações contidas nessas bases, de qualquer forma que viole seu sigilo;
- (3) não disponibilizar emprestar ou permitir acesso de pessoas ou instituições não autorizadas a esta(s) base(s) de dados;
- (4) não praticar ou permitir qualquer ação que comprometa a integridade dessa(s) base(s) de dados;
- (5) utilizar as informações contidas nestas bases de dados exclusivamente para as finalidades descritas na atividade acima mencionada e no Ofício encaminhado em anexo a esta.

Base(s) de dados solicitadas:

Dados de morbidade identificados de 03/04/2006 a 31/03/2012

Rio de Janeiro, 03 de abril de 2014.

Pedro Pimenta de Mello Spindt  
Assinatura



AD VITAIS  
Rua México, nº 126 – 4º andar – Sala 402 – Castelo – Rio de Janeiro / RJ – Brasil – Cep 20.031-142  
Tel.: (21) 23333999 | Fax: (21) 23334014  
[www.saude.rj.gov.br](http://www.saude.rj.gov.br)

**ANEXO D – ANDAMENTO DO PROCESSO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO****CSP\_0974/15**

*Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros na identificação de óbitos de pacientes admitidos por insuficiência cardíaca descompensada*

**Histórico**

<b>Evento</b>	<b>Data</b>
Artigo com Secretaria Editorial para verificação de adequação às normas	21/06/2015
Artigo em avaliação pelo Conselho Editorial	22/06/2015
Artigo em avaliação pelos consultores ad hoc	01/07/2015