

MARCIA OLANDOSKI

**IMPACTO DA ANEMIA E DA DETERIORAÇÃO DA FUNÇÃO
RENAL NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**CURITIBA
2010**

MARCIA OLANDOSKI

**IMPACTO DA ANEMIA E DA DETERIORAÇÃO DA FUNÇÃO
RENAL NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, área de concentração Medicina e áreas afins.

Orientador: Prof. Dr. José Rocha Faria Neto

**CURITIBA
2010**

DEDICATÓRIA

Kátia, Fabiano e Eduardo,
Bruna e Lucas

Muito bom ter vocês!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Rocha Faria Neto, ao Prof. Dr. Paulo R S Brofman, à Prof^a. Dra. Lidia Zytynski Moura, ao Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho, ao Dr. Raphael Rodrigues Lima, à Dra. Ana Luiza Gondim, à Profa. Dra. Suely Ruiz Giolo e à Profa. Dra. Angela O Barboza: orientaram, ajudaram, acolheram, apoiaram e, sobretudo, acreditaram que eu poderia contribuir para a pesquisa científica na área de Saúde.

À PUCPR pela concessão da bolsa de estudos para o Doutorado.

SUMÁRIO

RESUMO	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUÇÃO	3
1.1 Epidemiologia da insuficiência cardíaca no Brasil	3
1.2 Reconhecimento de novos fatores complicadores na evolução da insuficiência cardíaca.....	4
1.3 A síndrome da anemia cardio-renal	7
2.OBJETIVO	9
3. DESENVOLVIMENTO	10
3.1 O sistema informatizado da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba	11
3.2 Extração dos dados da pesquisa a partir do sistema informatizado	14
3.3 Extração dos dados de óbitos.....	18
3.4 O ajuste do modelo de Regressão de Cox	19
4. ARTIGO	34
5. CONCLUSÃO	52
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

RESUMO

A insuficiência cardíaca congestiva (IC) é um crescente problema de saúde pública e raramente ocorre de forma isolada. Parcela significativa de pacientes com IC é idosa e tem comprometimento de outros órgãos além do coração. Particularmente, a anemia e a doença renal crônica têm sido descritos como fatores independentemente associados com maior risco de morte. Entretanto, poucos estudos avaliaram o impacto desses fatores de forma longitudinal na sobrevida. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar como a deterioração da função renal e eventos de anemia influenciam a curva de mortalidade de pacientes com IC. Para tanto, foi avaliada uma coorte histórica com registros da base de dados da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba. Foram considerados elegíveis todos os 2683 pacientes internados por IC entre março de 2005 e julho de 2006 e incluídos aqueles com idade >18 anos, de ambos os sexos e com pelo menos duas avaliações de creatinina e de hemoglobina. Anemia foi definida como Hb < 12mg/dl para mulheres e < 13mg/dl para homens (OMS). A evolução da função renal foi expressa pela redução percentual da taxa de filtração glomerular (TFG) por mês ao longo do seguimento. Curvas de Kaplan-Meier e o teste de Log-rank foram usados na análise bivariada. Para a análise multivariada, foi feito o ajuste de um modelo de Regressão de Cox controlando idade, gênero, diabetes e índice de massa corpórea e incluindo o termo de interação entre anemia e redução percentual da TFG. Participaram do estudo 328 pacientes, com idade média de 68,0±11,8 anos, sendo 54% mulheres. O tempo médio de seguimento foi de 19,7±10,6 meses. Óbito por qualquer causa foi observado em 136 (41,5%). Em 34,8% dos pacientes ocorreu pelo menos um evento de anemia e esta condição esteve associada a pior curva de sobrevida (HR: 1,9; IC95% 1,1–3,1). Pacientes com redução na TFG≥1% ao mês (31,9%) também apresentaram curva de sobrevida mais desfavorável (HR: 3,6; IC95% 2,2–5,7). Dentre os pacientes com redução na TFG<1% ao mês, a curva de sobrevida daqueles com anemia é significativamente pior do que a curva daqueles sem anemia (p=0,015). Entretanto, esta mesma comparação para pacientes com redução na TFG ≥1% ao mês não indica diferença entre as curvas de pacientes com e sem anemia (p=0,417). Conclui-se que, independente da idade, gênero, IMC e diabetes, a presença de anemia e a deterioração da função renal do paciente com IC são fatores determinantes de piora na curva de sobrevida. A interação entre estas comorbidades indica que anemia tem impacto sobre o prognóstico do paciente com boa evolução da função renal, mas torna-se irrelevante quando há deterioração desta função.

ABSTRACT

Congestive heart failure (CHF) is a growing public health problem and rarely occurs in an isolated fashion. A significant number of patients with CHF is elderly and present complications involving other organs as well. In particular, anemia and chronic kidney disease have been described as factors independently associated with greater risk of mortality. However, few studies have evaluated the longitudinal impact on survival of these factors. Accordingly, the objective of the present study was to evaluate how decreased renal function and events involving anemia affect the mortality curve in patients with CHF. A patient cohort was evaluated using patient files from the database of the Health Municipal Secretary of Curitiba. A total of 2683 patients admitted between March 2005 and July 2006 with CHF, over the age of 18 years, both male and female, and presenting at least two creatinine and hemoglobin evaluations were considered eligible. Anemia was defined as Hb<12mg/dl for females and <13mg/dl for males (OMS). Renal function was expressed by the percentile variation in glomerular filtration rate per month throughout the evaluation period. Kaplan-Meier curve and Log-rank test were used for the bivariate analysis. For the multivariate analysis, the Cox Regression model was applied adjusting for age, gender, BMI (body mass index) and diabetes including the interaction between anemia and % reduction in GFR. A total of 328 patients in the study presented a mean age of 68.0±11.8 years, 54% were female, and the mean follow-up time was 19.7±10.6 months. Death due to any underlying cause was observed in 136 (41.5%). In 34.8% of patients at least one event of anemia occurred and was associated with a worse survival curve (HR: 1.9; CI 95% 1.1–3.1). Patients with a reduction in GFR≥1% per month (31.9%) also presented a more unfavorable survival curve (HR: 3.6; CI 95% 2.2–5.7). Among those patients with a reduction in GFR<1% per month, the survival curve of those with anemia was significantly worse than the curve of those without anemia (p=0.015). However, this same comparison for patients with a reduction in GFR≥1% per month did not indicate a difference between patients with and without anemia (p=0.417). In conclusion, independent of age, gender, BMI and diabetes, the presence of anemia and deterioration in renal function of patients with CHF are factors that negatively influence the survival curve. The interaction between these comorbidities suggests that anemia has an impact on the prognoses of patients with good renal function evolution, but become irrelevant upon decreased renal function.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva (IC) pode ser entendida como uma síndrome em que o coração é incapaz de manter suficiente perfusão periférica para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos, ou o faz à custa de altas pressões nas câmaras cardíacas. Caracteriza-se por ser uma doença progressiva, acometendo não só o coração, mas também a circulação, gerando intolerância aos esforços físicos, retenção hídrica, diminuição da expectativa de vida e outras manifestações que dependem de sua etiologia, idade do paciente, grau e tempo de evolução da doença. As principais causas de IC são doença cardíaca isquêmica (54%), hipertensão arterial sistêmica isolada (24%), doença valvar (16%) e outras causas de origem desconhecida (6%)¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu que essa patologia é uma das prioridades entre as enfermidades crônicas que necessitam de atenção dos setores de saúde em todo o mundo. Apesar dos progressos médicos, a prevalência da doença aumentou nas últimas 5 décadas e, ainda hoje, a mortalidade pode ultrapassar 50% em 5 anos, a partir do momento do seu diagnóstico¹.

Diagnóstico precoce e controle de fatores de risco modificáveis, como idade, obesidade, dislipidemia, tabagismo, Diabete Mellitus, hipertensão e sedentarismo já foram amplamente identificados e relatados como parâmetros determinantes na prevenção e no tratamento de doenças coronarianas, a principal causa de IC em nosso meio. Há necessidade, entretanto, de se pesquisar possíveis associações entre essas doenças e outras comorbidades não-cardíacas que possam atuar de forma independente ou como modificadores da evolução da IC.

1.1 Epidemiologia da insuficiência cardíaca no Brasil

No ano de 2009 foram realizadas no Brasil 11.042.802 hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SUS/MS). Foram registrados 1.131.667 internamentos por doenças cardio-vasculares (Cap IX, CID-10) e desses, 270.123 por IC (23,9%). A taxa de mortalidade hospitalar geral no país foi de 3,4% enquanto que por IC foi de 8,5%. Na região sul do país, foram 1.882.598

hospitalizações realizadas, sendo 58.004 por IC com taxa de mortalidade de 7,22% (DATASUS, 2010).

As doenças cardiovasculares constituem a segunda causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Estado do Rio de Janeiro, sendo a insuficiência cardíaca a mais freqüente delas. No período de 6 anos (1998 a 2003) foram registrados 57.640 pacientes hospitalizados, dos quais 17.460 por IC com taxa de mortalidade de 8,87%. Ao longo desse período, a taxa de mortalidade total aumentou (de 4,16% a 4,72%) e a taxa de mortalidade por IC diminuiu (de 9,88% a 8,55%). Em 2003, o Estado do Rio de Janeiro com 31.690 internações por IC ocupou a quarta colocação do país. O maior número foi registrado em Minas Gerais (54.666), seguido por São Paulo (54.226) e Paraná (35.114). Dentre esses quatro estados, a maior taxa de mortalidade por IC foi registrada em São Paulo (11,14%). No Rio de Janeiro essa taxa foi de 8,55%, em Minas Gerais 6,41% e no Paraná 5,19%².

Em Curitiba, em 2009, foram realizadas 109.328 hospitalizações, 1.886 por IC com taxa de mortalidade de 6,1% (DATASUS, 2010).

1.2 Reconhecimento de novos fatores complicadores na evolução da insuficiência cardíaca

Estudos epidemiológicos apontam para o impacto da presença de algumas comorbidades sobre eventos como internamento, reinternamento e mortalidade de pacientes com IC. A gravidade e a multiplicidade de comorbidades também são relatadas como fatores de risco importantes. Idosos têm merecido maior atenção nesses estudos, dada sua condição naturalmente mais frágil e a conseqüente necessidade de múltiplos tratamentos simultâneos. Parte dos óbitos e internamentos por IC, especialmente relacionados a pacientes idosos, está associada a outras condições concomitantes e importantes, muitas vezes não tratadas ou prevenidas³. O efeito de comorbidades não-cardíacas influencia não somente o desfecho clínico do paciente, mas também o gerenciamento da doença e as condições para o tratamento da IC⁴. Dados nacionais, provenientes do Instituto do Coração

(InCor / 1995), confirmam a alta prevalência de comorbidades nos pacientes com IC. De 9.620 pacientes internados, 58,8% apresentavam diagnósticos secundários. Os achados mais frequentes foram hipertensão pulmonar (33,6%), Diabetes mellitus (12,6%), fibrilação atrial (11,96%), hipertensão arterial (10,9%), infecção pulmonar (9,9%) e insuficiência renal (9,1%)⁵. Apesar de não relatada neste estudo, a anemia é uma das comorbidades mais frequentes, mas motivo de pouca atenção até há alguns anos.

A prevalência e o valor prognóstico da anemia em pacientes hospitalizados por IC descompensada foi objeto do estudo multicêntrico EPICA-Niterói. Os resultados indicaram 62,6% dos pacientes com anemia, sendo 58% do sexo masculino. A mortalidade foi de 16,8% nos pacientes anêmicos e 8% nos não anêmicos, com significância estatística entre pacientes do sexo masculino (19,2% de óbito entre anêmicos e 0% entre não anêmicos), mas sem significância entre pacientes do sexo feminino (13,5% vs 12,2%)⁶.

Em um estudo nacional, Rassi e colaboradores avaliaram outros fatores, ainda que não comorbidades, associados a maior mortalidade em 504 pacientes com IC sistólica e início recente de sintomas. Óbito ocorreu em 34,3% deles e seis fatores estiveram associados à mortalidade cardiovascular. A classe funcional III/IV aumentou em 2,7 vezes o risco em relação à classe II; incrementos de 10mmHg na pressão arterial sistólica reduziram em 25% o risco de morte; cada aumento de 10bpm na frequência cardíaca elevava o risco de morte em 1,6 vezes e cada incremento de 0,25 mg/dL na creatinina sérica acarretava um aumento de risco em 60%; a presença da 3ª. bulha aumentou em 3 vezes o risco de morte e a etiologia chagásica também esteve associada⁷.

A partir de uma base de dados administrativa de beneficiários da U.S Medicare (EUA), 122.630 indivíduos com 65 anos ou mais com IC foram analisados quanto à relação das 20 comorbidades não-cardíacas mais freqüentes com óbito e hospitalizações num período de um ano. Foi verificado pelo menos um internamento em 65% dos pacientes, sendo que 50% desses internamentos foram considerados evitáveis. Quanto às doenças associadas, 40% tinham 5 ou mais comorbidades não-cardíacas, fato que contribuiu fortemente para desfechos clínicos adversos. O risco de internamento cresceu com o número de condições crônicas. Internamentos e óbitos estiveram

associados com DPOC, bronquiectasia, insuficiência renal, diabetes, depressão e outras doenças respiratórias⁸.

A insuficiência cardíaca também foi estudada com base em indivíduos de uma comunidade do norte da Holanda (parte do estudo GLAS-Groningen Longitudinal Aging Study). De 5.279 indivíduos com idade maior ou igual a 57 anos que foram incluídos na pesquisa, 293 (5,6%) desenvolveram insuficiência cardíaca num período de seguimento de 5 anos (1993-1998). A incidência da doença cresceu com a idade de forma expressiva e foi um pouco maior para homens. Comparados com os indivíduos que não tiveram a doença, esses pacientes eram mais idosos, tinham menor nível de educação e viviam mais freqüentemente sem companhia. Também sofriam mais de hipertensão, doenças cardíacas, diabetes, asma, bronquite crônica e enfisema pulmonar e apresentavam mais condições crônicas⁹.

Dados de hospitais escoceses sobre morbidade relacionada à insuficiência cardíaca foram analisados com o objetivo de determinar as taxas de mortalidade por essa doença no ano de 1995. Os resultados indicaram que dos 839.095 registros médicos, 27.477 (2,4%) apresentavam insuficiência cardíaca em uma de seis posições de diagnóstico, sendo 11.560 (42%) como diagnóstico principal. As taxas de internamento tiveram variações decorrentes da idade e 14,4% dos pacientes internados, morreram. Aproximadamente 20% das mortes ou internamentos estavam associados com infarto agudo do miocárdio, angina ou dor no peito, 11,8% tinham doenças crônicas respiratórias, 8,3% tinham insuficiência renal aguda ou crônica e 5,3% tiveram infarto cerebral¹⁰.

Em um programa de insuficiência cardíaca em atenção primária de 14 países da Europa (Improvement-HF program), 48% dos 11.062 pacientes inscritos eram tratados com regimes de drogas combinadas e 89% tinham diagnósticos concomitantes. A análise dos resultados indicou que idade e comorbidades são fatores determinantes do padrão de prescrição¹¹.

Entre as comorbidades citadas, a presença de anemia e suas características clínicas são avaliadas como fatores preditores de mortalidade e associados à gravidade, à intensidade dos sintomas e à sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca¹²⁻¹⁴.

1.3 A síndrome da anemia cardio-renal

A presença de anemia, comum em pacientes com IC, pode ser uma das razões para o alto índice de morbidade e mortalidade nesta população. Além da anemia, grande parte desses pacientes apresentam disfunção renal moderada ou grave¹⁵. Esta combinação de anemia, doença renal e IC tem sido referida como síndrome da anemia cardio-renal, que forma um triângulo patológico com impacto sempre adverso¹⁶.

Na última década, a publicação de alguns estudos demonstraram um maior interesse pela relação entre os três componentes dessa síndrome, pouco valorizada até o ano de 1999¹⁷. Com diferentes abordagens na definição de anemia e de disfunção renal, tendo como alvo a população de pacientes com IC dentro ou fora de hospitais, o objetivo desses novos estudos tem sido entender como uma doença pode ser a causa ou o agravo da outra num círculo vicioso, reduzindo a qualidade de vida e aumentando as chances de readmissão hospitalar e de óbito. Tratamento adequado das três doenças pode prevenir a progressão da doença renal e da IC, mas ainda não está bem clara a relação entre elas^{15, 18, 19, 20, 21, 22, 16, 23, 24}.

A prevalência estimada de anemia em pacientes com IC varia de 4% a 61%, dependendo da definição de anemia e das características da população estudada. Entretanto, esta é mais prevalente em pacientes com idade mais avançada, com limitações mais graves na capacidade funcional e com maior gravidade da doença renal crônica²⁵.

Os resultados de uma revisão sistemática sobre função renal e IC envolvendo 80.098 pacientes (16 estudos) mostraram que 63% dos pacientes tinham alguma disfunção renal e 29% tinham disfunção moderada a grave. Após um ano, 38% daqueles com alguma disfunção e 51% daqueles com disfunção moderada ou grave, morreram. Entre pacientes sem disfunção renal apenas 24% morreram no mesmo período²⁶.

O início de anemia durante a progressão da doença renal crônica é variável, mas é comum após a creatinina atingir 1,5 mg/dl e a sua prevalência aumenta na medida em que a clearance de creatinina diminui²⁸. Em pacientes hospitalizados por IC, a piora na função renal está significativamente associada

a pior desfecho²⁹ e, tanto a anemia quanto a doença renal crônica são fatores independentemente associados com maior risco de morte¹⁹.

Os estudos com interesse em fatores de risco para IC são realizados, em geral, com base em resultados de avaliações do paciente em um único momento e no seguimento durante um determinado período para verificar a ocorrência ou não de algum desfecho. Faltam estudos que avaliem o paciente de forma longitudinal quanto aos fatores de risco, especialmente no que se refere à relação entre anemia, função renal e IC.

2. OBJETIVO

O objetivo geral desta pesquisa foi avaliar a evolução da função renal e a anemia como fatores associados a óbito em pacientes com IC atendidos no sistema de saúde pública de Curitiba.

Objetivos específicos:

- investigar se uma evolução desfavorável da função renal é fator independente para aumento no risco de óbito;
- investigar se a presença de anemia é fator independente para aumento no risco de óbito;
- investigar se existe interação entre a evolução da função renal e a anemia e como essa interação pode influenciar a curva de sobrevida.

3. DESENVOLVIMENTO

A opção pelo tema desta pesquisa foi feita em 2006, motivada pela carência na literatura de dados epidemiológicos da insuficiência cardíaca na população brasileira, especialmente aquela atendida pelo sistema público de saúde. Inicialmente, a proposta foi avaliar a prevalência de IC e de comorbidades como anemia, disfunção renal, depressão, disfunção da tireóide e diabetes. Além disso, seriam avaliados internamentos, reinternamentos e o desfecho de óbito por períodos. A pesquisa tinha basicamente estes objetivos e teria como alvo a população de pacientes atendidos na rede municipal de serviço público de saúde de Curitiba. Os dados seriam coletados a partir da base do sistema informatizado da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba (SMS). Entretanto, já nesse momento, em função da tendência na literatura internacional sobre IC, havia um particular interesse em conhecer mais profundamente o impacto da anemia sobre desfechos adversos nos pacientes dessa população. As perguntas que surgiram: pacientes anêmicos internam mais? Têm maior risco de morte? Como outras comorbidades associadas poderiam agravar estes desfechos? E a disfunção renal, como interage com a anemia?

Mesmo com o projeto pronto e aprovado pelos comitês de ética da PUCPR e da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba, no decorrer da coleta de dados e da leitura de artigos publicados sobre a IC, os objetivos específicos foram evoluindo no sentido de ampliar, aprofundar e inovar. Vários fatores contribuíram positivamente para isso. Entre eles a disponibilidade dos dados e as discussões sobre o tema nas comissões de avaliação de projeto (CAP) do programa de Doutorado. A leitura crítica de artigos sobre o tema também teve papel fundamental nessa evolução, pois sugeriu análises relevantes e alertou sobre pontos que deveriam ser considerados na investigação. Além disso, evidenciou as limitações desta pesquisa decorrentes da falta de dados de variáveis importantes.

3.1 O sistema informatizado da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba

Desenvolvido a partir de 1998, o sistema informatizado de controle das diversas atividades da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Curitiba é composto por diversos módulos que integram toda a rede de atenção assistencial do SUS Curitiba. Composta por um conjunto de serviços próprios e conveniados, a rede é distribuída em 51 unidades básicas de saúde, 52 unidades básicas com estratégia de saúde da família, 11 unidades de saúde complexas, 9 centros de atendimento psicossocial, 8 centros municipais de urgências médicas, um laboratório de análises clínicas e um hospital geral. De acordo com o relatório anual de gestão da Secretaria Municipal de Curitiba em 2008 a população estimada de Curitiba era de 1.828.092 habitantes e em torno de 70% eram usuários da rede assistencial do SUS.

Segue uma breve descrição de cada um dos módulos do sistema informatizado, extraída da sua função de ajuda.

- **Módulo Administração:** tem como principal objetivo a parametrização dos sistemas, principalmente do Prontuário Eletrônico. É responsável também pelo cadastramento de algumas tabelas e possui funcionalidades específicas para o administrador do sistema.

- **Prontuário Eletrônico:** registra informações referentes a atendimentos clínicos e de enfermagem realizados tanto nas unidades próprias municipais quanto nos prestadores de serviços conveniados que se integram ao sistema. Também são disponibilizados relatórios de monitorização e estatísticas dos atendimentos realizados. Podendo atuar em dois tipos distintos de unidades de saúde, o módulo apresenta uma versão que contempla funcionalidades que atendem as necessidades de unidades de saúde básicas (neste caso chamada de Prontuário Básico) e uma outra versão destinada às unidades de saúde que realizam atendimentos especializados (denominada de Prontuário SIACE).

- **Módulo de Laboratório:** efetua a *interface* entre os sistemas específicos dos equipamentos de análise e o prontuário eletrônico dos usuários, permitindo desta forma, a inclusão dos resultados dos exames realizados de forma mais

rápida e confiável, evitando retrabalho, risco de perda de informações, ou maior desconforto para o cidadão.

- **Módulo de Consulta Especializada:** controla a marcação de consultas especializadas e exames complementares, a partir de um cadastro de prestadores, composto por horários de atendimento e quantidade de consultas e exames disponíveis. A marcação de consultas e exames pode ser feita através de teledigifonistas, ou diretamente através do sistema instalado em qualquer um dos pontos de atendimento da rede integrada. É possível realizar um acompanhamento em tempo real da quantidade de consultas e exames já agendados, bem como dos ainda disponíveis. No momento do agendamento, é possível visualizar todas as consultas e exames disponíveis para a especialidade solicitada, permitindo a escolha tanto do médico, clínica ou laboratório, quanto do melhor horário para atendimento.

- **Prontuário Odontológico:** este módulo é responsável pelo registro eletrônico do atendimento odontológico dos pacientes nas Unidades de Saúde. Possibilita também a emissão de relatórios de acompanhamento e estatísticas dos atendimentos.

- **Módulo de Vigilância Sanitária e Ambiental:** o SIMIVISA - Sistema Municipal de Informação em Vigilância Sanitária e Ambiental - abrange ações de Vigilância Sanitária; Saúde do Trabalhador; Ações sobre o Meio; Zoonoses e Vetores e Produtos de interesse à saúde. Todos estes serviços necessitam de ações descentralizadas em Distritos, mantendo, no entanto, a informação disponível de forma a que todos possam conhecer a realidade do município. De posse destas informações, é possível tomar decisões gerenciais a fim de que a qualidade da saúde seja cada vez melhor. Desta necessidade, além da facilitação de busca ativa e controle de metas estabelecidas, surge o Sistema de Saúde Ambiental.

- **Módulo de Alto Custo:** tem como principal objetivo o recebimento, a digitação, a importação e a auditoria de laudos específicos de procedimentos de Alto Custo e a emissão da APAC, com o propósito de acompanhar os

tratamentos de radioterapia, quimioterapia, terapia renal substitutiva, HIV, litotripsia, entre outros, realizados pelos usuários da Rede Municipal de Saúde, visando também controlar custos.

- **Módulo de Distrito Sanitário:** monitora os atendimentos realizados nas Unidades de Saúde, através de relatórios, tal como o relatório de Produção Ambulatorial. Este módulo possui integração com o sistema BPA do Ministério da Saúde.

- **Módulo de Central de Leitos:** utilizado no cadastramento de solicitações de leito, podendo a solicitação ser priorizada ao médico regulador, ou ser encaminhada automaticamente para a pesquisa de leito. O sistema também possibilita a pesquisa de leitos disponíveis que atendem às características indicadas na solicitação, apresentando os estabelecimentos de saúde, e permitindo registrar os contatos efetuados com cada estabelecimento. Entre outras funções do sistema, é possível também registrar a reserva do leito no estabelecimento de saúde, gerando o número de reserva, que é repassado em forma de liberação para os laudos de internamentos hospitalares, perante a Secretaria Municipal da Saúde. Pode-se também registrar a liberação do leito, deixando-o disponível para uma nova reserva.

- **Módulo de Vigilância Epidemiológica:** monitora os agravos de CIDs ocorridos na população. Assim, o sistema permite induzir a produção de novas explicações sobre o processo saúde-doença, alertando sobre uma provável epidemia ou endemia. É possível também realizar pesquisas sobre qualquer tipo de agravo de CID ocorrido. Este módulo utiliza informações de agravos de CIDs geradas pelos sistema de Prontuário Clínico, Central de Leitos e Alto Custo.

3.2 Extração dos dados da pesquisa a partir do sistema informatizado

Considerando-se que o sistema de controle da SMS é informatizado, a expectativa era de que todos os dados necessários para a pesquisa pudessem ser extraídos a partir de uma programação diretamente dos arquivos de registros. Entretanto, isso aconteceu apenas parcialmente. Foi possível identificar nas bases de dados todos os pacientes que estiveram internados por IC no período de março de 2005 (quando o sistema foi implementado) a julho de 2006 (início da execução do projeto), mas não foi possível extrair os dados relativos aos exames laboratoriais.

A busca nos bancos de dados foi feita por profissionais de informática da empresa terceirizada pela SMS responsável pelo desenvolvimento das ferramentas. Para identificar todos os pacientes com o CID I50 como código de internamento, foi feito um filtro no banco de dados. Devido à sobrecarga do sistema de informática, essa varredura teve que ser executada durante o período da noite e finais de semana. Numa primeira tentativa, foi encontrado um número de pacientes muito menor do que o esperado, incompatível com o fluxo que havia sido estimado inicialmente. Sendo assim, foram necessárias correções na programação. O novo arquivo gerado, já em formato de planilha Excel, tinha 3084 linhas de laudos de internamento referentes a 2683 pacientes distintos, indicando que um mesmo paciente poderia ter mais de um internamento no período de abrangência da pesquisa. Para que a análise longitudinal pudesse ser feita, todos os registros de um mesmo paciente deveriam estar na mesma linha. Sendo assim, foi necessário reorganizar os dados usando, para tanto, uma programação em Visual Basic sobre a planilha do Excel.

Para cada evento de internamento do paciente, foram obtidos os registros dos códigos do paciente (laudo de internamento, AIH e usuário), nome, gênero, data de nascimento, tipo de prontuário, município de residência, datas de entrada e saída, nome do hospital e motivo da alta (Figura 1).

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	Estab
1	Laudo	AH	Usuario	Nome	CID	Sexo	Masc	Situ.	Residencia	Internamento	Alta	
2	.	2876423930	4198218	CARMELIA CULPI	I509 - INSUF CARDIACA NE	F	Feb 4 1924	PROV	CURITIBA	Mar 22 2005	Mar 26 2005	2 -H
3	572730	2876482378	5973973	SILVIO SIMAO DO NASCIM	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Mar 23 1922	PROV	ALMIRANTE TAMARA	Mar 24 2005	Mar 29 2005	163 -H
4	572824	2876429600	5972230	ANTONIO CARNEIRO	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Mar 22 1950	PROV	PIRAQUARA	Mar 23 2005	Mar 24 2005	2 -H
5	572835	2876429380	3179396	ACYR BATISTA DA LUZ	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Jan 8 1937	DEF	CURITIBA	Mar 23 2005	Mar 24 2005	2 -H
6	572909	2876426575	1111352	JOSE MONTEIRO DE LIMA	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Aug 8 1937	DEF	CURITIBA	Mar 5 2005	Mar 20 2005	505 -H
7	572917	2876428599	4446362	EDUARDO GABRIEL ANDR	I509 - INSUF CARDIACA NE	M	Mar 1 2004	DEF	CURITIBA	Mar 23 2005	Mar 24 2005	164 -H
8	572942	2876504356	1976611	IVONE FERNANDES BRAN	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	F	Oct 14 1947	DEF	CURITIBA	Mar 24 2005	Mar 30 2005	163 -H
9	573122	2876489220	5684322	ANTONIO JOSE PAGANI	I509 - INSUF CARDIACA NE	M	Jan 3 1920	PROV	DOIS VIZINHOS	Mar 25 2005	Mar 27 2005	166 -H
10	573287	2876485370	5975592	VALDETE APARECIDA PE	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	F	Dec 19 1964	PROV	CURITIBA	Mar 27 2005	Apr 5 2005	166 -H
11	573519	2876433439	5974306	CARLOS LUIS BISCOUTO	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Mar 24 1925	PROV	CURITIBA	Mar 24 2005	Mar 26 2005	496 -H
12	573520	2876447068	5975357	RITA MARIA DE JESUS	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	F	Feb 4 1926	PROV	COLOMBO	Mar 27 2005	Apr 5 2005	496 -H
13	573748	2876399790	5974324	SIMONE ZAMPRONIO	I509 - INSUF CARDIACA NE	F	Jul 5 1980	PROV	TANGARA	Mar 24 2005	Mar 24 2005	164 -H
14	573792	2876441887	5322860	LUCAS BROETO DE ALME	I509 - INSUF CARDIACA NE	M	Feb 22 1989	PROV	APUCARANA	Mar 24 2005	Mar 28 2005	164 -H
15	573993	3001072118	4292072	JUREMA CRISTINA DE MA	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	F	Jun 30 1969	PROV	CURITIBA	Mar 25 2005	May 9 2005	95 -H
16	574173	4106100737695	5377511	AMERICIO FERREIRA LIM	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Mar 14 2001	PROV	CAMPO MOURAO	Apr 3 2006	Apr 5 2006	164 -H
17	574322	2876431958	7085955	ROSA MARIA DA TRINDAD	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	F	Apr 10 1964	PROV	CURITIBA	Mar 24 2005	Mar 26 2005	2 -H
18	574330	2876430535	2452277	JOSE ANTONIO MARTINS	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Oct 18 1953	DEF	CURITIBA	Mar 24 2005	Mar 26 2005	2 -H
19	574344	2876401760	1766315	RENATE ELFI JUPPE	I509 - INSUF CARDIACA NE	F	Sep 14 1946	DEF	CURITIBA	Mar 29 2005	Apr 12 2005	504 -H
20	574393	2876429396	5974277	DAVINA SANTANA BORG	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	F	Mar 23 1941	PROV	ALMIRANTE TAMARA	Mar 24 2005	Mar 27 2005	2 -H
21	574520	2876401726	5981688	MARIA DE JESUS	I509 - INSUF CARDIACA NE	F	Jan 19 1938	PROV	CURITIBA	Mar 29 2005	Apr 12 2005	504 -H
22	574529	2876508822	2337203	WALDEMAR PORTUGAL F	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Apr 28 1944	PROV	CURITIBA	Mar 30 2005	Apr 12 2005	166 -H
23	574659	2876430766	5975249	JOAO JARDIM CEZAR	I509 - INSUF CARDIACA NE	M	Nov 20 1926	PROV	FAZENDA RIO GR	Mar 27 2005	Mar 29 2005	2 -H
24	574702	2876517446	2458960	CARLOS ROBERTO DOS S	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	M	Oct 17 1970	PROV	CURITIBA	Mar 29 2005	Apr 4 2005	266 -H
25	574730	2876399416	5976493	SANTINA DOS SANTOS Z	I500 - INSUF CARDIACA CONGESTIVA	F	Jan 31 1921	PROV	CURITIBA	Mar 28 2005	Apr 12 2005	2 -H

Figura 1 – Planilha de dados de internamentos

Em relação aos registros de exames laboratoriais, foram feitas algumas tentativas por parte dos profissionais de informática de extrair também os resultados desses exames via programação. Contudo, por problemas de interface do sistema, não houve sucesso nessa tarefa. A solução do problema foi visitar, um a um, os prontuários eletrônicos de todos os 2683 pacientes que haviam sido identificados nos dados de internamentos. Para tanto, foi utilizado o módulo “Prontuário Eletrônico” que continha no cabeçalho da tela de histórico do usuário a data de nascimento, nome do paciente, nome da mãe e situação do cadastro. Logo abaixo, cada linha descrevia o histórico em ordem cronológica decrescente. Era possível optar por registros médicos ou registros não-médicos (enfermeira, farmácia, atendimento domiciliar, etc). Os detalhes eram vistos na tela de “Descrição do atendimento” (Figura 2). Esta tarefa foi executada em um terminal do Centro de Assistência à Saúde (CAS) da SMS. Para o acesso, foi gerada uma senha restrita a consultas aos registros disponíveis no prontuário eletrônico.

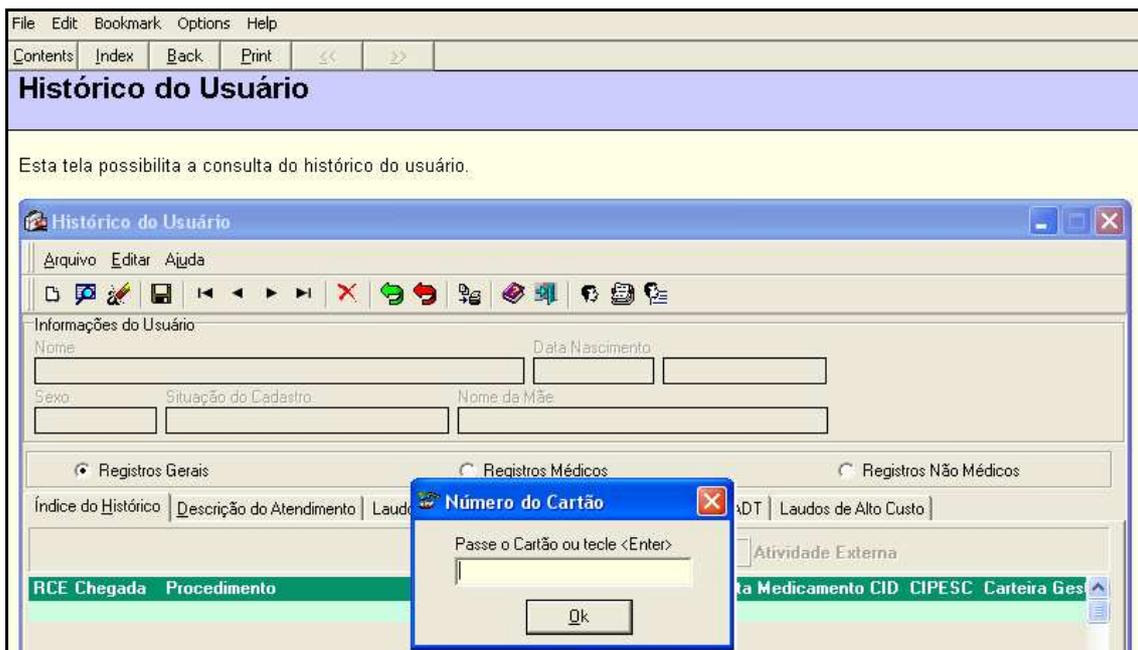


Figura 2 – Tela de entrada no Prontuário eletrônico do paciente

Algumas dificuldades foram encontradas na busca pelo prontuário do paciente, dados de peso e altura, inserção no programa de hipertensos/diabéticos e resultados de exames laboratoriais:

- Embora na lista de pacientes obtida dos internamentos fosse visto o código de usuário (Figura 1), na tela de entrada do prontuário não havia um campo para introduzir este número (Figura 2). Com isso, o nome do paciente e a data de nascimento passaram a ser os principais dados na busca dos prontuários.
- O nome do paciente no prontuário nem sempre era escrito da mesma forma que nos registros de internamentos. Muitas vezes, várias tentativas eram necessárias, verificando sempre se a data de nascimento coincidia com aquela vista nos dados de internamento.
- Vários pacientes tinham mais de um prontuário, sendo um deles mais completo e outros com algumas poucas informações. Quando isso acontecia, todos tinham que ser visitados.
- Foram encontrados pacientes sem qualquer registro no prontuário eletrônico e pacientes homônimos, mas com datas de nascimento diferentes.
- Não havia como transcrever os dados eletronicamente e não era possível fazer um “copiar-colar” para facilitar a sua organização. Foi elaborada, então,

uma ficha para cada paciente com os campos a serem preenchidos manualmente a partir da leitura dos resultados na tela do computador (Figura 3). Aproveitando o fato de que cada ficha teria que ser impressa, foi feita uma “mala direta” no Word para imprimir automaticamente o número da ficha, o nome, o gênero, a data de nascimento e a data do internamento basal (evento que permitiu identificar o paciente no sistema).

Usuário:		Ficha:					
		Data do acesso:					
Nome:						Gênero: () M () F	
Nascimento:				Data intern. basal:			
Peso:		Altura:		Data:			
Exames							
	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:
Glicemia:							
Hemoglob glic (%)							
Creatinina:							
Colesterol:							
Triglicerídeos:							
HDL-col:							
LDL							
Potássio:							
Sódio:							
Uréia:							
Ácido úrico							
Hemograma							
Eritrócitos:							
Hemoglobina:							
Hematócrito:							
VCM:							
HCM:							
CHCM:							
Leucócitos:							
Linfócitos:							
Plaquetas:							
Programa hip/diab	Grau:	Risco:		Tipo:	Insulina:	() sim	() não
Data admissão:							
() Não tem registros				() Não tem exames			

Figura 3 – Ficha de coleta de dados

Após a extração dos dados contidos nos prontuários dos 2683 pacientes previamente selecionados, foram excluídos todos aqueles que não tinham registros nos prontuários ou que não tinham resultados de exames laboratoriais, resultando em 859 pacientes.

A seguir, a partir da organização dos resultados dos exames e datas de coleta em planilha Excel, foram selecionados todos os pacientes com pelo menos dois exames de hemoglobina e/ou de creatinina sérica. Permaneceram 328 pacientes cujos dados foram considerados para a análise.

3.3 Extração dos dados de óbitos

Durante a coleta de dados observou-se que no histórico de alguns pacientes havia um campo com registro de óbito e uma data. Essa data poderia não corresponder ao dia do óbito, mas sim ao dia em que houve uma visita domiciliar na qual o óbito foi relatado. Para utilizar essa informação, uma nova solicitação de dados foi feita aos profissionais de informática responsáveis pelo sistema. Já com a lista dos pacientes que entrariam efetivamente no estudo foram extraídos dados sobre a data do óbito quando este ocorreu. Para pacientes que não tinham registro de óbito, foi solicitada a última data de algum registro no sistema (consulta ao médico ou enfermeiro, farmácia, laboratório, visita domiciliar, programa do hipertenso/diabético, etc.). Claramente, essas informações não eram suficientes. As datas de óbito não eram precisas e o fato de não ter registro de óbito não assegurava que isso não tinha ocorrido.

O Centro de Epidemiologia da SMS de Curitiba organiza todo ano um banco de dados a partir da declaração de óbito do indivíduo, com abrangência de Curitiba e região metropolitana e envia esses dados para o Ministério da Saúde. Dos bancos de dados de 2005 a 2008 foram extraídas informações relativas a nome, local de moradia, data de nascimento, nome da mãe e causas de óbito (básica, linha I, linha II, etc.) totalizando aproximadamente 45.000 linhas (indivíduos). O nome de cada um dos 328 pacientes selecionados foi procurado nessas linhas. Se encontrado, eram verificados a data de nascimento e o nome da mãe e, então, copiadas a data e as causas do óbito. Se o nome da forma como escrito no cadastro da SMS não fosse encontrado, buscava-se pelo nome da mãe, pela data de nascimento ou por partes do nome ou sobrenome. Tal tarefa, executada no Excel com auxílio de comandos específicos de procura (função PROCV), demandou tempo e paciência.

3.4 O ajuste do modelo de Regressão de Cox

O desfecho de interesse neste estudo foi o óbito do paciente e as covariáveis (fatores potencialmente de risco) foram: idade, gênero, IMC, diabetes, taxa de função glomerular (TFG) e anemia. As variáveis idade e IMC foram investigadas nas formas contínua e dicotômica. Para idade os grupos foram definidos pela mediana (até 70 anos ou maior do que 70 anos) e para IMC foi utilizado o ponto de corte de 25 Kg/m² (até 25 ou maior do que 25 Kg/m²). A evolução da função renal foi expressa pela redução percentual mensal na TFG, considerando-se o ponto de corte de 1% (redução < 1% ao mês indicou boa evolução; redução ≥ 1% ao mês indicou deterioração da função renal). A presença de anemia foi avaliada de acordo com os níveis de hemoglobina (< 12 para mulheres e < 13 para homens de acordo com os critérios da OMS). Foram considerados anêmicos os pacientes com pelo menos um evento de anemia no período de seguimento. Pacientes com pelo menos duas avaliações de glicemia > 125 e/ou pelo menos uma avaliação de hemoglobina glicada > 7% foram considerados diabéticos.

Como o tempo de sobrevida do paciente é objeto de interesse no estudo e existem dados censurados (pacientes para os quais não foi observado óbito até o término do seguimento ou até sua última visita ao sistema de saúde), os métodos estatísticos apropriados para descrever e avaliar os fatores já descritos e suas associações com o desfecho de óbito se encontram no contexto de análise de sobrevida^{30, 31}.

Inicialmente, para avaliar cada um dos fatores em relação ao óbito, foram usados estimadores de Kaplan-Meier. Para a comparação de duas classificações de um fator em relação ao tempo de sobrevida foram utilizados o teste de Log-rank e o teste de Wilcoxon^{30, 31}.

Em seguida, para analisar os fatores de forma conjunta, foi ajustado um modelo de regressão de Cox, que modela a função de risco dada por:

$$H(t,x) = H_0(t) \exp\{ \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k \}$$

onde x_1, x_2, \dots, x_k são as covariáveis (fatores) e $H_0(t,x)$ é o risco basal no tempo t , representando o risco de um indivíduo com valor 0 em todas as covariáveis.

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ são parâmetros desconhecidos associados aos fatores x_1, x_2, \dots, x_k .

Neste modelo, a razão entre os riscos de dois indivíduos i e j com covariáveis $x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ik}$ e $x_{j1}, x_{j2}, \dots, x_{jk}$ é:

$$\frac{H_i(t, x_i)}{H_j(t, x_j)} = \frac{\exp(\beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik})}{\exp(\beta_1 x_{j1} + \dots + \beta_k x_{jk})}, \text{ que não depende do tempo. Sendo assim,}$$

para tempos diferentes, a razão de riscos dos dois indivíduos se mantém constante e, por isso, o modelo de regressão de Cox é visto como um modelo de riscos proporcionais.

A função de risco $H(t,x)$ é composta por duas partes: $H_0(t)$ que depende do tempo e $\exp\{ \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k \}$ que não depende do tempo e é a parte paramétrica do modelo. No modelo de Cox os efeitos das variáveis são estimados sem ter que fazer suposições sobre a distribuição da função de risco basal $H_0(t)$ e, por essa razão, é chamado de modelo semi-paramétrico.

O banco de dados utilizado para esta análise incluiu 328 pacientes com dados completos em todas as variáveis, com exceção de diabetes e IMC. Para que fosse possível a seleção de variáveis a partir da comparação de modelos (teste da razão de verossimilhanças), foi necessário fazer a análise com os dados completos em todas as variáveis, o que resultou em 277 casos.

A seguir é descrita a seqüência de etapas adotada na análise dos fatores, na estimativa dos parâmetros do modelo de Cox e na avaliação da adequação do ajuste. Para esta análise foi utilizado o programa computacional Stata v.6.0.

Primeira etapa: estimativa da curva geral de sobrevida dos pacientes (Kaplan-Meier)

Óbito ocorreu em 121 (43,7%) pacientes e o tempo mediano de sobrevida foi igual a 21 meses (mínimo: 0,05 ; máximo: 36 meses). Em 156 (56,3%) casos houve censura. Na figura 4 é apresentada a curva de sobrevida estimada pelo método de Kaplan-Meier.

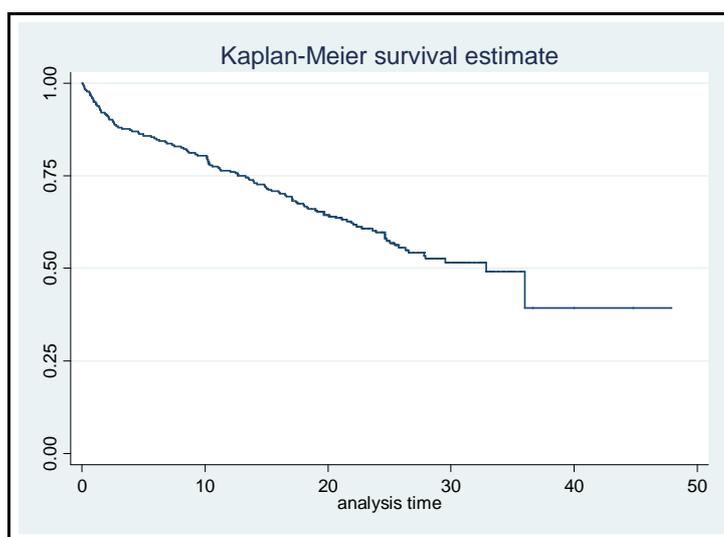


Figura 4 – Curva de sobrevida geral

Segunda etapa: avaliação das covariáveis em relação à curva de sobrevida

Foram construídas curvas de Kaplan-Meier considerando-se os dois níveis de cada uma das covariáveis. A visualização das curvas permite uma avaliação inicial da suposição de riscos proporcionais ao longo de todo o tempo de observação. Na Figura 5, pode-se observar que as curvas para idade, gênero, redução percentual da TFG e anemia seguem paralelas ao longo do tempo e que, para as variáveis diabetes e IMC, estas estão sobrepostas. Sendo assim, para todas as covariáveis, parece razoável assumir a condição de proporcionalidade dos riscos. Após o ajuste do modelo de Cox serão apresentados resultados adicionais com o objetivo de avaliar essa suposição.

Para a comparação das curvas definidas pelas duas classificações de cada covariável, foram efetuados os testes de Log-rank e de Wilcoxon. Os resultados dos testes indicam se existe diferença significativa entre as curvas de sobrevida. Considerando-se o nível de significância de 0,05, os dois testes apontam para diferença entre os níveis de redução percentual da TFG. Para anemia, somente o teste Log-rank indicou significância. Isso ocorreu possivelmente porque o teste de Wilcoxon valoriza mais os resultados no início do período de seguimento. Percebe-se que o afastamento das curvas de anemia é mais acentuado na segunda metade do período de observação. Em relação às demais variáveis, não foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida dos dois grupos definidos pelas suas classificações (Figura 5).

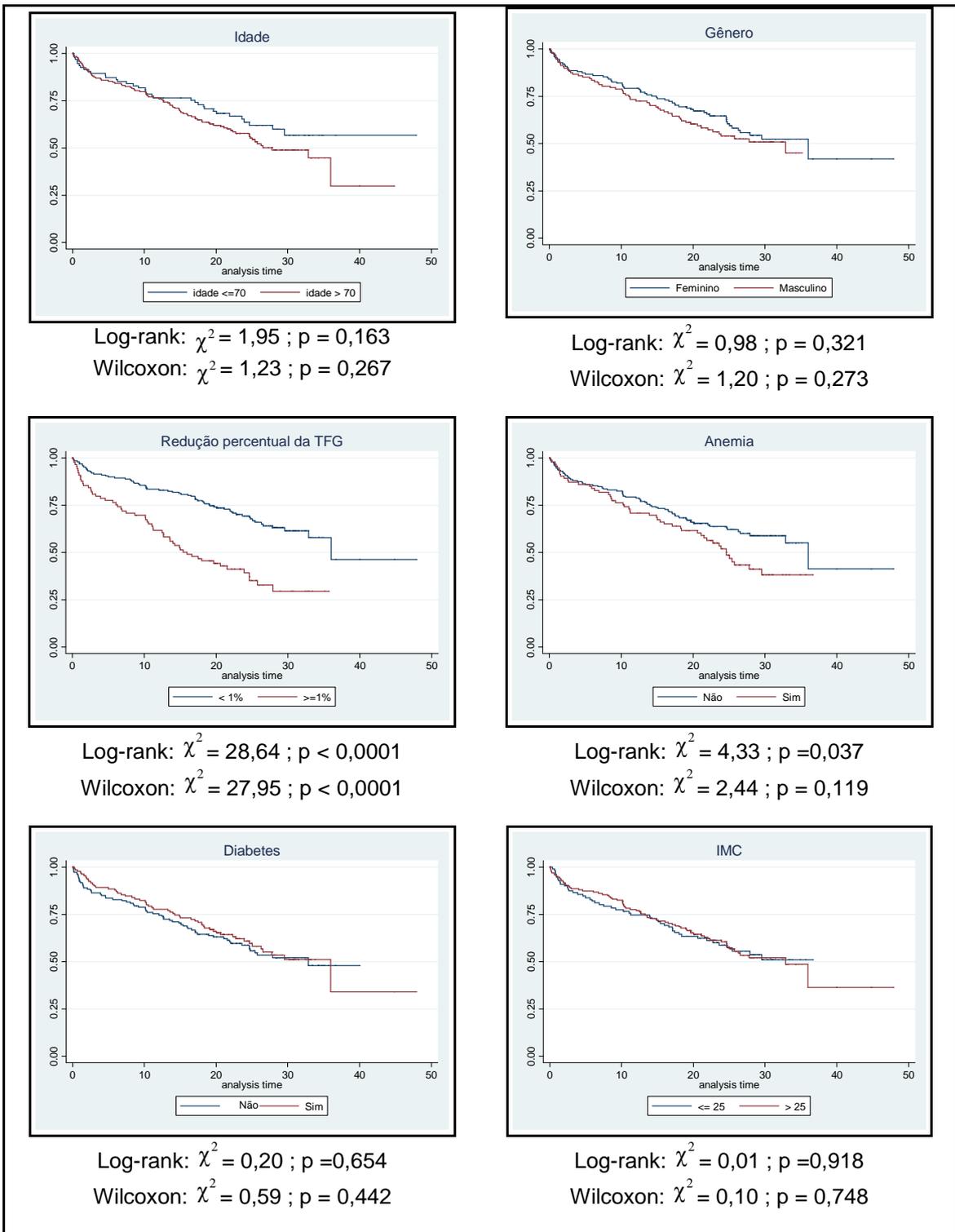


Figura 5 – Curvas de Kaplan-Meier e resultados dos testes de Log-rank e Wilcoxon.

Terceira etapa: ajuste do modelo de regressão de Cox – seleção de variáveis

Em estudos com um número grande de covariáveis potencialmente de risco para um determinado desfecho, há necessidade de se estabelecer uma estratégia para a seleção de variáveis a serem incluídas no modelo multivariado. Neste estudo, optou-se por não utilizar rotinas automatizadas *stepwise* por ser importante controlar variáveis como idade e gênero e investigar possíveis interações entre os fatores redução percentual da TFG e anemia. Além disso, procurou-se ajustar um modelo que atendesse as condições técnicas estatísticas e, ao mesmo tempo, permitisse interpretações plausíveis sob o ponto de vista clínico.

A estratégia adotada para o ajuste do modelo foi baseada na proposta de Collett, citada por Colosimo e Giolo³¹, na qual a seleção é feita de forma sistemática. A decisão a respeito da inclusão ou exclusão das variáveis foi tomada em função do teste da razão de verossimilhanças, considerando-se o nível de significância de 0,20 até o terceiro passo e de 0,05 a partir do quarto passo, quando foram incluídos os termos de interação. A seqüência desta análise é apresentada na Tabela 1, onde as covariáveis aparecem codificadas: V1=idade; V2=gênero; V3=redução percentual na TFG; V4=anemia; V5=diabetes; V6=IMC. No passo 1 a idade e o IMC foram avaliadas tanto como variáveis contínuas quanto dicotômicas. A partir do passo 2, apenas a forma contínua de ambas foi considerada. Além disso, a redução percentual da TFG (V3) e a anemia (V4) foram mantidas em todos os modelos por ser objetivo da pesquisa avaliar o efeito conjunto dessas variáveis sobre o risco de óbito.

Tabela 1 – Seleção de variáveis usando o modelo de regressão de Cox e o teste da razão de verossimilhanças.

Passos	Modelo	-2log L	Estatística do teste (χ^2)	Valor de p
Passo 1	Nulo	-631,53	-	-
	V1 (contínua)	-629,29	4,49	0,034
	V1 (dicot)	-630,53	2,01	0,156
	V2	-631,04	0,98	0,323
	V3	-618,90	25,26	<0,001
	V4	-629,45	4,16	0,041
	V5	-631,43	0,20	0,654
	V6 (contínua)	-630,63	1,81	0,178
	V6 (dicot)	-631,53	0,01	0,918
	Passo 2	V1+V3+V4+V6	-616,82	-
V3+V4+V6		-618,06	2,48	0,116
V1+V3+V4		-616,84	0,05	0,826
Passo 3	V1+V3+V4	-616,84	-	-
	V1+V3+ V4+V2	-616,59	0,51	0,477
	V1+V3+V4+V5	-616,83	0,02	0,888
Passo 4	V1+V3+V4	-616,84	-	-
	V1+V3+V4+V1*V3	-615,18	4,68	0,031
	V1+V3+V4+V1*V4	-616,15	1,39	0,238
	V1+V3+V4+V3*V4	-613,75	6,18	0,013
Etapa final1	V1+V3+V4+V3*V4	-613,75	-	-
	V1+V3+V4+V3*V4+V1*V3	-611,92	3,67	0,056
Etapa final2	V1+V3+V4+V1*V3	-615,18	-	-
	V1+V3+V4+V1*V3+V3*V4	-611,92	5,16	0,023
Modelo final	V1+V3+V4+V3*V4	-613,75	-	-

Fonte: dados da pesquisa

Nota: V1=idade; V2=gênero; V3=redução percentual na TFG; V4=anemia; V5=diabetes; V6=IMC; V1*V3, V1*V4 e V3*V4: termos de interação.

O termo de interação entre a redução percentual da TFG e a anemia (V3*V4) se mostrou significativa tanto no passo 4 (p=0,013) quanto na etapa final 2 e foi mantido no modelo final. Já a interação entre idade e redução percentual da TFG apresentou uma significância limítrofe (p=0,056) e a inclusão ou não deste termo no modelo final foi discutida. Para tanto, foram definidos 4 grupos de acordo com os quartis de idade: < 60; 60 a <70; 70 a <80; ≥ 80 anos e encontradas as frequências e percentuais de casos de óbito e

de censura, separadamente para pacientes com redução percentual da TFG $< 1\%$ ou $\geq 1\%$ ao mês. Também foram construídas curvas de Kaplan-Meier para os mesmos grupos definidos por idade (Tabela 2 e Figura 6). Para redução percentual da TFG $\geq 1\%$ os percentuais calculados sugerem não haver comportamentos diferentes para as 4 faixas etárias, o que é confirmado pelas curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier e também pelo gráfico de dispersão, uma vez que neste gráfico falhas (óbito) e censuras se distribuem de forma homogênea ao longo da idade. Para redução percentual da TFG $< 1\%$, a faixa etária < 60 anos apresenta comportamento diferente das outras 3 faixas etárias, sendo que estas três apresentam comportamentos bem similares. Também na faixa de idade < 60 anos observamos número significativamente menor de óbitos que censuras. No geral, exceto para redução percentual da TFG $< 1\%$ e idade < 60 anos, ocorre o esperado, ou seja, dentro de redução percentual da TFG $< 1\%$, ocorrem menos falhas independente da idade e, dentro de TFG $\geq 1\%$, mais falhas independente da idade. Logo, parece que a interação está sendo somente marginalmente significativa em função da redução percentual da TFG $< 1\%$ e idade < 60 anos, o que não justifica a manutenção da mesma no modelo.

Tabela 2 – Distribuição de idade (quartis) de acordo com as classificações da redução percentual da TFG e das falhas (óbito) e censuras.

Red perc da TFG	Idade (anos)	Censura	Falha (óbito)	Total
$< 1\%$ ao mês	< 60	32 (86,5%)	5 (13,5%)	37
	60 a < 70	39 (62,9%)	23 (37,1%)	62
	70 a < 80	35 (57,4%)	26 (42,6%)	61
	≥ 80	17 (60,7%)	11 (39,3%)	28
	Total	123	65	
$\geq 1\%$ ao mês	< 60	9 (42,9%)	12 (57,1%)	21
	60 a < 70	7 (30,4%)	16 (69,6%)	23
	70 a < 80	9 (36,0%)	16 (64,0%)	25
	≥ 80	8 (40,0%)	12 (60,0%)	20
	Total	33	56	
	Total geral	156	121	277

Fonte: dados da pesquisa

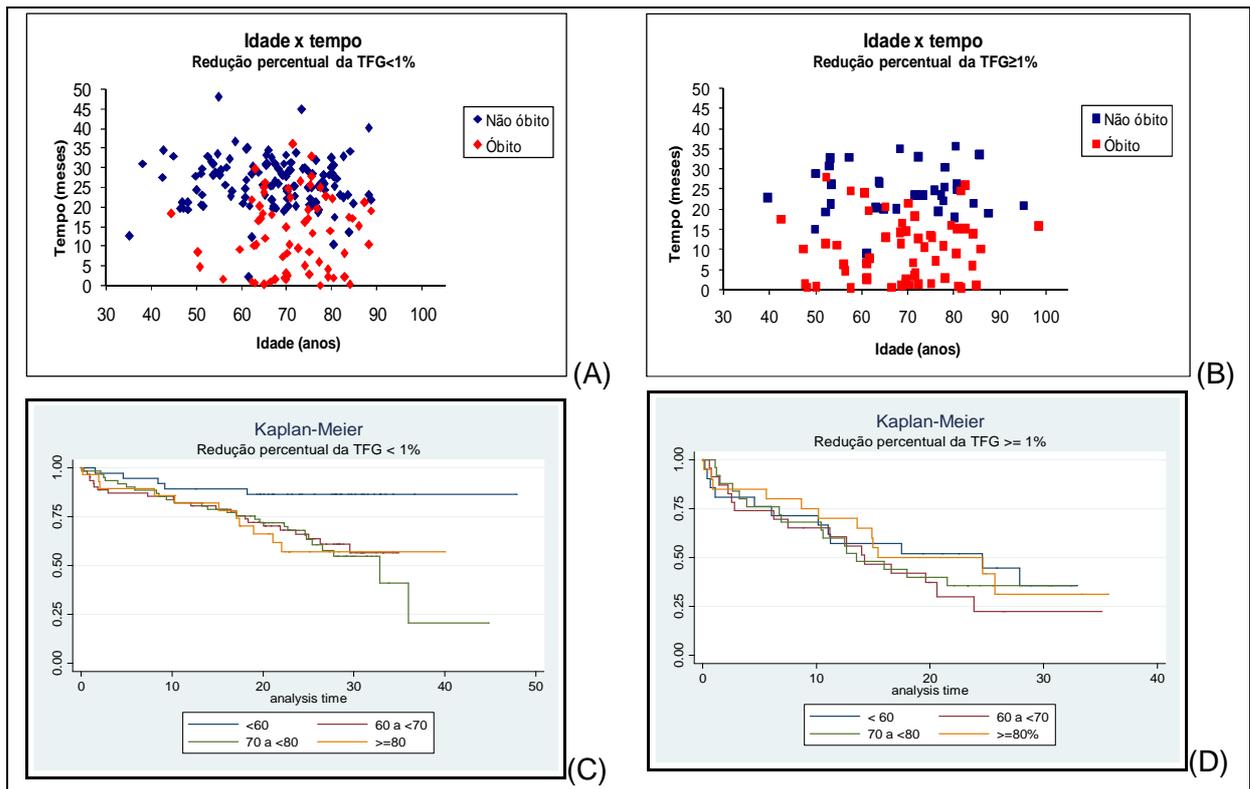


Figura 6 – Gráficos de dispersão (A e B) e curvas de Kaplan-Meier (C e D) para quartis de idade, de acordo com as classificações da redução percentual da TFG (<1% ou ≥ 1% ao mês)

Terceira etapa: adequação do modelo de Cox

Nesta etapa, inicialmente foi avaliada a qualidade geral do ajuste do modelo construindo um gráfico dos resíduos de Cox-Snell³¹. Nesse gráfico são apresentados os resíduos de Cox-Snell versus os valores estimados dos resíduos e_i pelo modelo, ou seja, $H(\hat{e}_i)$. Em um modelo bem ajustado, o gráfico deve ser aproximadamente uma reta, o que parece razoável neste caso (Figura 7).

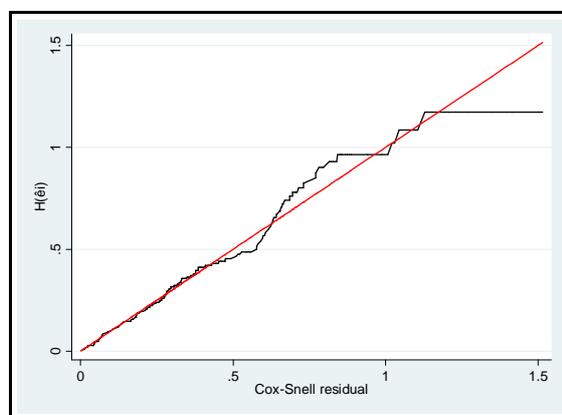


Figura 7 – Resíduos de Cox-Snell

Em seguida, a condição de proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo foi avaliada considerando-se os resíduos padronizados de Schoenfeld. Para o modelo global não foi rejeitada a hipótese de riscos proporcionais (Qui-quadrado: 3,70; $p=0,448$). Para cada covariável incluída no modelo, foi estimado o coeficiente de correlação “rho” entre os resíduos e o tempo e efetuado um teste de hipóteses para verificar a proporcionalidade dos riscos ($\rho=0$). Os gráficos correspondentes são apresentados na Figura 8.

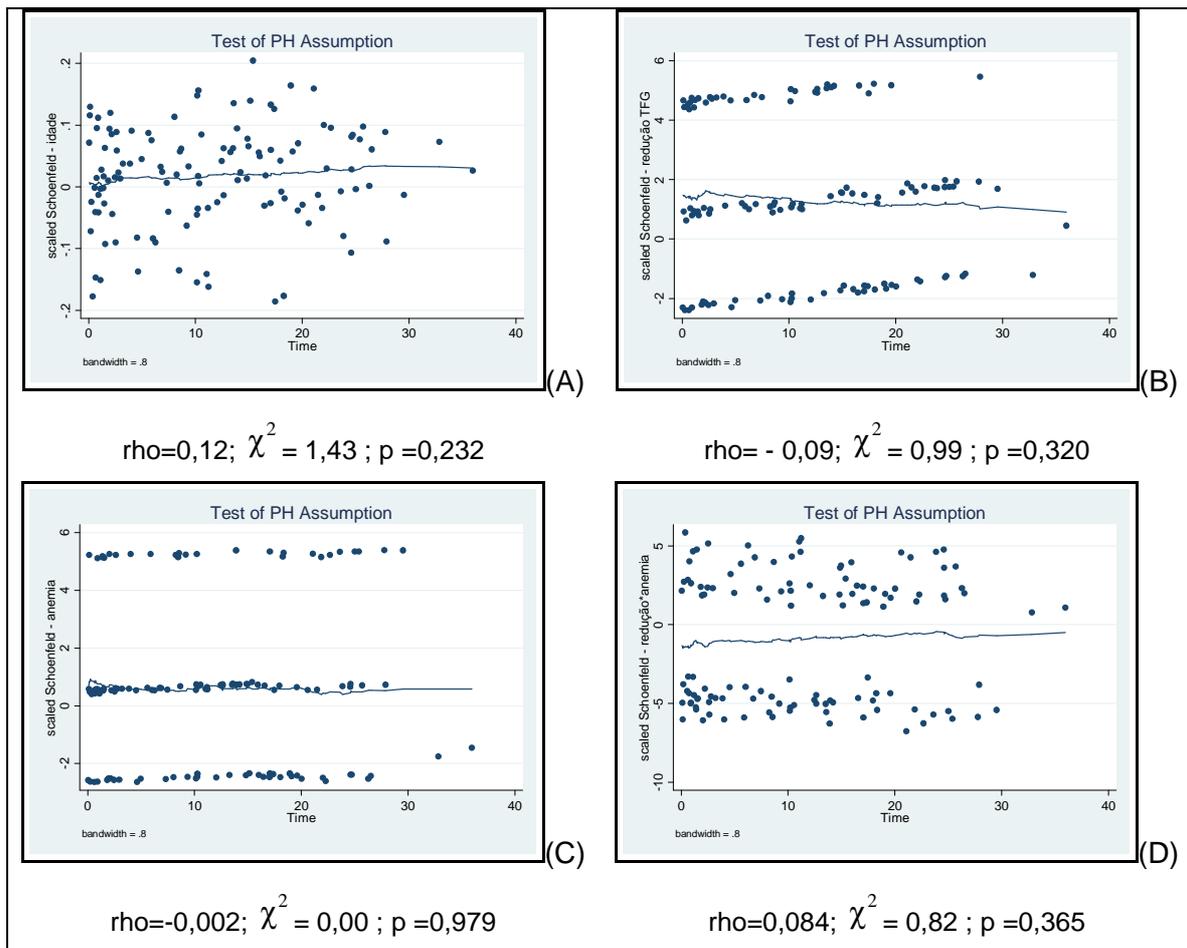


Figura 8 – Resíduos padronizados de Schoenfeld versus tempo (meses) para idade (A), redução percentual da TFG (B), anemia (C) e interação entre redução percentual da TFG e anemia (D).

Adicionalmente, para as variáveis redução percentual da TFG e anemia foram construídos gráficos do logaritmo da função de risco acumulado *versus* o tempo. Visualmente, percebe-se que a condição de proporcionalidade dos riscos pode ser assumida para ambas as variáveis (Figura 9).

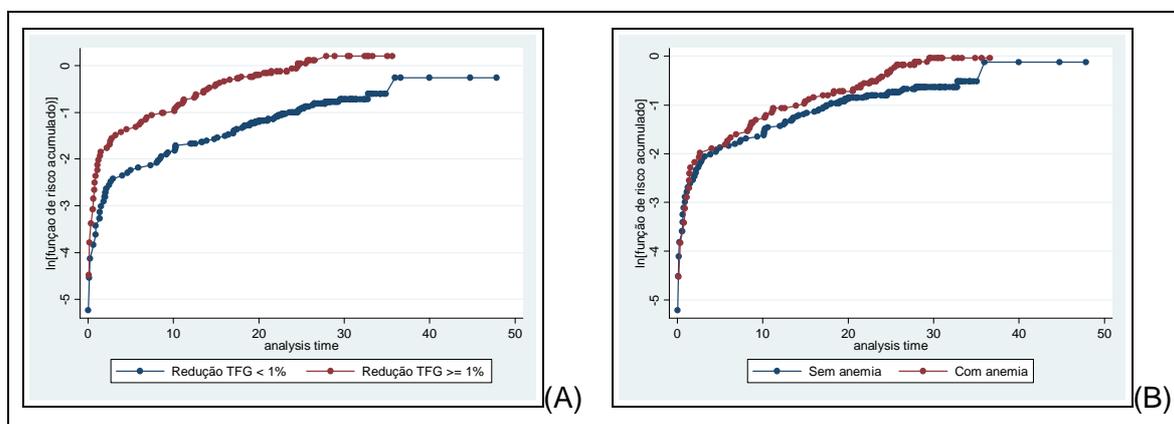


Figura 9 – Logaritmo da função de risco acumulado versus o tempo, para a redução percentual da TFG (A) e anemia (B).

Quarta etapa: a interação entre a redução percentual da TFG e a anemia

No modelo final ajustado, o termo de interação entre a redução percentual da TFG e a anemia apresentou significância estatística. Isso indica que o comportamento do risco de uma dessas variáveis muda dependendo dos níveis da outra. Para entender esse comportamento, sob o ponto de vista clínico é apropriado avaliar o impacto da presença de anemia separadamente em pacientes com boa evolução renal e em pacientes com deterioração da função renal. Sendo assim, foram feitas as comparações das curvas de sobrevida de pacientes com e sem anemia dentre aqueles com redução da TFG < 1% e dentre aqueles com redução da TFG \geq 1%. Para a construção das curvas estimadas pelo modelo de Cox, foi considerada a média de idade (Figura 10).

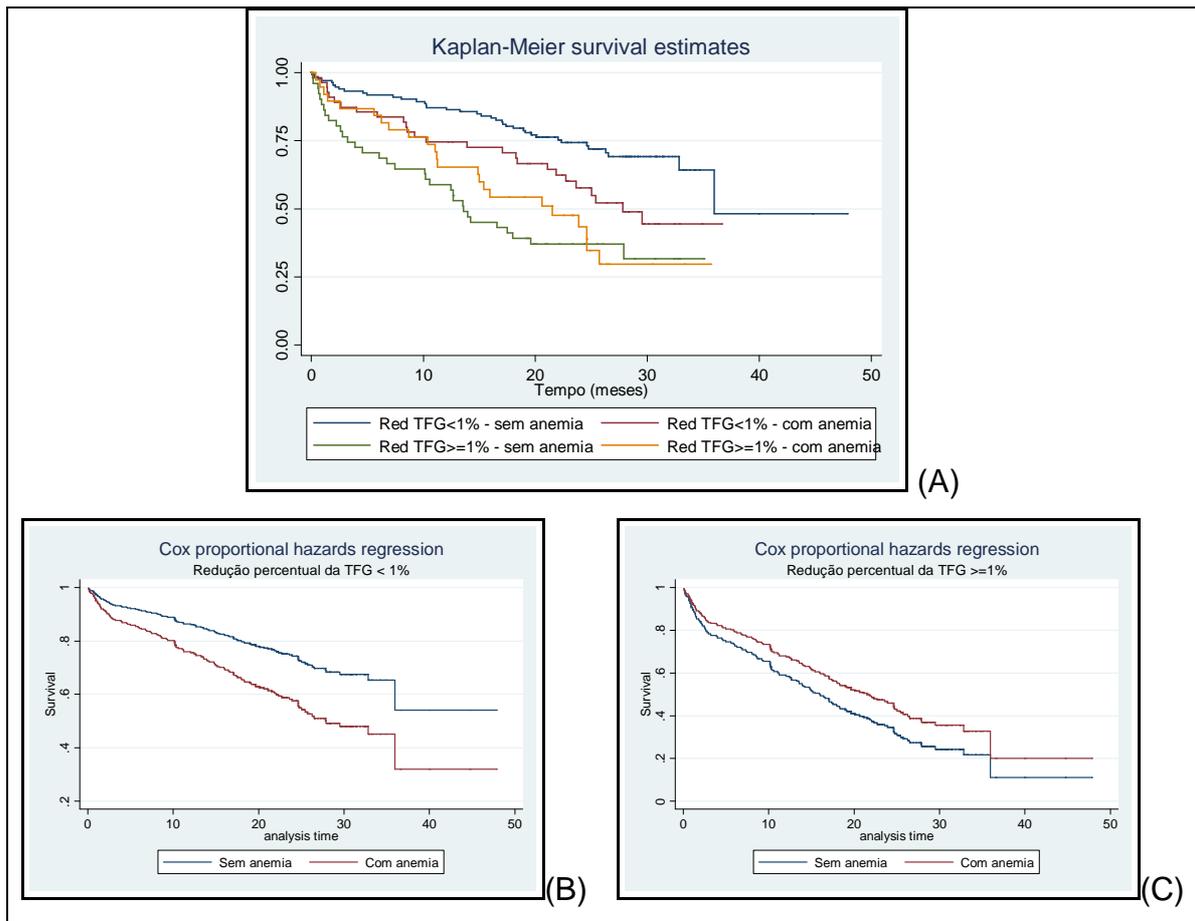


Figura 10 – (A) Curvas de Kaplan-Meier para os grupos definidos pelas combinações da redução percentual da TFG e anemia. (B) Curvas estimadas pelo modelo de Cox para anemia (com e sem) restritas a redução percentual da TFG < 1%. (C) Curvas estimadas pelo modelo de Cox para anemia (com e sem) restritas a redução percentual da TFG \geq 1%.

A comparação das curvas foi feita tanto pelo teste de Log-rank quanto pelo teste de Wilcoxon. Para a tomada de decisão sobre as diferenças, o nível de significância foi corrigido por Bonferroni, considerando-se as duas comparações de interesse realizadas dentro do conjunto de 4 curvas. Sendo assim, valores de $p < 0,025$ indicaram significância estatística (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação das curvas de sobrevida de pacientes com e sem anemia, dentro de cada grupo definido pela redução percentual da TFG.

Redução percentual da TFG	Sem anemia <i>versus</i> com anemia	
	Log-rank	Wilcoxon
< 1% (boa evolução da função renal) Sem anemia (n=133); com anemia (n=55)	$\chi^2 = 5,92$; p = 0,015	$\chi^2 = 5,15$; p = 0,023
$\geq 1\%$ (deterioração da função renal) Sem anemia (n=55); com anemia (n=38)	$\chi^2 = 0,42$; p = 0,417	$\chi^2 = 1,80$; p = 0,180

Os resultados indicaram haver diferença significativa entre as curvas de pacientes com e sem anemia quando estes apresentam boa evolução da função renal. Na condição desfavorável da evolução da função renal, os resultados não apontaram para significância da anemia. Esse fato indicou que existe interação entre as duas variáveis, o que foi confirmado pelo modelo de Cox.

Quinta etapa: o modelo final e as estimativas da hazard ratio (HR)

O modelo de regressão de Cox final pode ser expresso como:

$$H(t, x) = H_0(t) e^{\beta_1 \text{idade} + \beta_2 \text{redTFG} + \beta_3 \text{anemia} + \beta_{23} \text{redTFG} * \text{anemia}}$$

Na Tabela 4 são apresentadas as estimativas dos parâmetros β_1 , β_2 , β_3 , β_{23} , erros padrões, estatísticas de teste (Wald) e valores de p. Também são apresentados os valores da hazard ratio (HR) e respectivos intervalos de 95% de confiança.

Tabela 4 – Resultados relativos aos parâmetros do modelo final

Parâmetro	Estimativa do parâmetro	Erro padrão	Wald	Valor p	HR	IC95%
β_1 : idade	0,016	0,008	2,02	0,044	1,02	1,00-1,03
β_2 : redução perc TFG	1,277	0,239	5,34	<0,001	3,59	2,24-5,73
β_3 : anemia	0,623	0,254	2,46	0,014	1,87	1,13-3,06
β_{23} : redução perc TFG*anemia	-0,937	0,376	-2,49	0,013	-	-

O valor de 1,02 da HR para idade indica que a cada ano adicional de idade do paciente, mantidas as condições em relação à redução da TFG e da anemia, há um acréscimo de 2% na HR. Tomando a idade de 40 anos como referência, ou seja, para esta idade a HR=1, foram calculados os valores de HR para cada idade, com acréscimos de 1 ano (Figura 11).

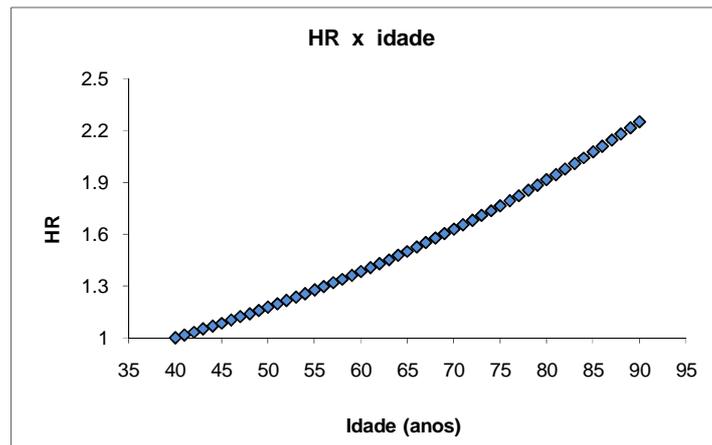


Figura 11 – Valores da hazard ratio para idades de 40 a 90 anos, com acréscimos de um ano, mantidas constantes as outras covariáveis do modelo.

Os valores da HR para a redução percentual da TFG e para anemia vistos na Tabela 4 devem ser interpretados com cautela, pois o termo de interação entre essas variáveis também está presente no modelo. Sendo assim, para melhor avaliar os dois fatores, foram calculados valores de HR de acordo com perfis de pacientes definidos pelas combinações de suas classificações, mantendo a idade constante. Para facilitar a interpretação, a redução percentual da TFG < 1% foi expressa como “boa evolução da função renal” e redução percentual da TFG ≥ 1% como “evolução desfavorável” (Tabela 5).

Tabela 5 - Hazard ratio para perfis de pacientes definidos pela redução percentual da TFG (boa ou desfavorável) e pela anemia (sem ou com).

Evolução da função renal	Anemia	HR
Boa	Sem	1 (ref)
Boa	Com	1,87
Desfavorável	Sem	3,59
Desfavorável	Com	2,62

Os resultados expressam o efeito dos fatores redução percentual da TFG e anemia sobre o risco de óbito. Comparado à condição mais favorável (boa evolução da função renal e sem anemia), isoladamente, a presença de anemia leva a um risco praticamente 2 vezes maior e a evolução renal desfavorável confere um risco de 3,6 vezes maior. Quando as duas condições desfavoráveis estão presentes, o risco baixa para 2,6, confirmando a interação entre os dois fatores já observada no modelo ajustado.

ARTIGO

**IMPACTO DA ANEMIA E DA DETERIORAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL NA
SOBREVIDA DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Márcia Olandoski¹, Raphael Rodrigues de Lima¹, Miguel Morita Fernandes da Silva²,
Roberto Pecoits-Filho¹, Angela O Barboza³, Lidia Zytynski Moura¹,
Paulo Roberto Slud Brofman¹, José Rocha Faria-Neto^{1,2}

¹Pontifícia Universidade Católica do Paraná

²Hospital Cardiológico Costantini

³Universidade Tecnológica Federal do Paraná

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um crescente problema de saúde pública. Aproximadamente 1% das pessoas com idade acima de 40 anos sofrem de IC, e esse índice aumenta de acordo com a idade, chegando em torno de 10% em pessoas com idade acima de 70 anos¹. Nos Estados Unidos, a estimativa da prevalência dessa síndrome em 2006 foi de 5,8 milhões de indivíduos. Aos 40 anos de idade, o risco de desenvolver IC para homens e mulheres é de 1 em 5. Após 65 anos de idade, a incidência é 10 em cada 1000 indivíduos². No Brasil, os óbitos relacionados à IC representam 6,5% do total, sendo a primeira causa de óbito e internamento em indivíduos com mais de 65 anos (DATASUS)³.

A IC raramente ocorre de forma isolada. Parcela significativa dos pacientes é idosa e tem comprometimento de outros órgãos além do coração⁴. Anemia e disfunção renal são comorbidades comumente associadas à IC e parecem estar associadas também a desfechos desfavoráveis na evolução destes pacientes^{5, 6, 7}.

A prevalência de anemia entre pacientes com IC está entre 4% e 61%, dependendo da definição e das características da população estudada. Entretanto, é mais prevalente em pacientes com idade mais avançada, com limitações mais graves na capacidade funcional e com maior gravidade de doença renal crônica (DRC)⁸. Nestes com DRC, o início de anemia é variável, mas é comum após a creatinina atingir 1,5 mg/dl, com aumento na prevalência proporcional à queda do clearance^{9, 10}. Em pacientes hospitalizados por IC, a piora na função renal está significativamente associada a pior desfecho¹¹ e tanto a anemia quanto a doença renal crônica são fatores independentemente associados com maior risco de morte^{6, 12}.

Em relação à associação entre IC e doença renal, uma revisão sistemática envolvendo mais de 80.000 pacientes com IC demonstrou que 63% tinham alguma disfunção renal e 29% tinham disfunção moderada a grave. Após um ano, 38% daqueles com alguma disfunção e 51% daqueles com disfunção moderada ou grave, morreram. Entre pacientes sem disfunção renal, 24% morreram no mesmo período¹¹. A interação entre a disfunção ventricular e falência renal é complexa, pois os efeitos diretos ou indiretos da disfunção de cada órgão podem iniciar e perpetuar a disfunção combinada de ambos.

Apesar das evidências demonstrando pior prognóstico em pacientes com anemia e queda da função renal quando analisados isoladamente, a interação entre estas variáveis tem sido pouco explorada⁵. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar de forma evolutiva o efeito da presença de anemia e da deterioração da função renal sobre a curva de mortalidade em pacientes internados por IC.

MÉTODOS

Este projeto foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCPR e da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Curitiba.

População

Este é um estudo de coorte histórica, com casos selecionados a partir da base de dados da SMS de Curitiba. Esta base é alimentada pela equipe de saúde durante os atendimentos nas Unidades de Saúde 24 horas e nos Postos de Saúde, pelos laboratórios de análises clínicas, pelos hospitais, pela farmácia do sistema público de saúde e pelos registros das avaliações periódicas do paciente em programas de assistência da SMS.

Foram considerados elegíveis todos os indivíduos com registro de internamento hospitalar no período de março de 2005 a julho de 2006, tendo diagnóstico principal codificado por I50 (I50.0, I50.1 e I50.9), sendo este o código de IC (CID-10). Os internamentos ocorreram em hospitais da rede pública de saúde de Curitiba. A partir do sistema informatizado de controle da SMS, foram identificados 2.683 pacientes. Na análise foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, que possuíssem registro de pelo menos dois resultados de creatinina e de hemoglobina (Hb) dentro do período de um ano antes ou depois do internamento basal (primeiro internamento por IC encontrado). Gestantes foram excluídas da análise.

Metodologia

A data de início do acompanhamento correspondeu ao primeiro registro de internamento por IC (internamento basal), e a data de término foi a de óbito ou a última entrada no prontuário eletrônico até janeiro de 2008. Considerou-se óbito por qualquer causa como desfecho, e o mesmo foi pesquisado junto ao banco de dados de mortalidade organizado pelo Centro de Epidemiologia da SMS a partir da declaração de óbito do paciente. Esse banco de dados é periodicamente enviado ao Ministério da Saúde para alimentar as bases de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade no Brasil. Desta forma, foi possível acessar a data e as causas do óbito. A abrangência dessa informação foi o município de Curitiba e região metropolitana, no período de março de 2005 a janeiro de 2008. Para efeito da análise dos dados, considerou-se a ocorrência de óbito quando o registro foi encontrado nesse banco de dados, ou seja, se ocorreu em Curitiba ou na Região Metropolitana.

Avaliação de anemia, disfunção renal e diabetes

Pacientes do sexo feminino que apresentaram registro de hemoglobina < 12 dg/l ou do sexo masculino com Hb < 13 dg/l para homens (OMS) em pelo menos um dos exames realizados durante o período de seguimento, foram considerados como tendo anemia.

A função renal ao longo do período de seguimento foi avaliada pelos valores da taxa de função glomerular (TFG), estimada a partir da equação de Cockcroft-Gault.

Como o número de exames dos pacientes variou de dois a seis, foi ajustada, para cada paciente, a equação de uma reta considerando todos os pontos correspondentes aos exames disponíveis. Com isso, foi possível estimar a variação da TFG de acordo com a variação de tempo. Em seguida, foi calculada a variação percentual ocorrida no período, resultando numa variação percentual da TFG por mês. Esta variável foi utilizada para expressar a evolução do paciente em relação à sua função renal.

Em relação ao diabetes, definiu-se como diabético todo pacientes com pelo menos dois exames de glicemia >125 mg/dL e/ou um exame de hemoglobina glicada > 7%.

Análise estatística

Os resultados obtidos foram expressos por média \pm desvio padrão (variáveis contínuas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de Student para amostras independentes. Em relação a variáveis categóricas, foi usado o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. A determinação de pontos de corte na variação percentual da creatinina e da taxa de função glomerular foi feita ajustando-se curvas ROC. A associação entre variáveis dicotômicas com o evento de mortalidade foi descrita por curvas de Kaplan-Meier e analisada pelo teste de Log-rank. Para avaliar o efeito conjunto da presença de anemia e de insuficiência renal sobre o tempo de sobrevivência, foram ajustados modelos de Regressão de Cox incluindo idade, gênero, índice de massa corpórea e diabetes como covariáveis. Foram avaliados, também, os termos de interação dupla. Após o ajuste do modelo foram estimados os valores de hazard ratio (HR) e intervalos de confiança de 95%^{13 14}. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram organizados em planilha Excel e analisados com os programas computacionais Statistica v.8.0 e Stata v.6.0.

RESULTADOS

Características basais

Foram incluídos 328 pacientes com pelo menos um registro de internamento por IC no período de março de 2005 a julho de 2006 e que atenderam os critérios de inclusão (Figura 1).

A média de idade foi de $68,0 \pm 11,8$ anos e 54% eram do sexo feminino. O tempo médio de seguimento foi de $19,7 \pm 10,6$ meses (1 a 48 meses). Óbito no primeiro ano de seguimento foi observado na evolução de 77 pacientes (23,5%). Em todo o período de seguimento, ocorreram 136 (41,5%) óbitos. Para 208 (63,4%) pacientes foi registrado pelo menos um reinternamento no período de acompanhamento, sendo 54,8% por causas relacionadas à IC. Internamento prévio ao que justificou a inclusão no estudo foi observado em 181 (55,0%) pacientes, com média de 1,1 (0 a 8) internamento por paciente. Outras características clínicas, obtidas no mesmo banco de dados, estão descritas na Tabela 1. Quando foi encontrado mais de um exame, considerou-se o resultado mais próximo ao internamento basal (o intervalo máximo foi de 11 meses).

Anemia

A média de hemoglobina foi de $13,5 \pm 1,8$ mg/dL, sendo observada anemia em 21,4% dos casos. Após intervalos consecutivos médios de 9 meses, as médias de hemoglobina passaram para $13,6 \pm 1,9$ mg/dL e $13,5 \pm 2,5$ mg/dL e os percentuais de pacientes com anemia foram iguais a 23,8% e 23,9%, respectivamente. Durante o período de seguimento, em 34,8% dos pacientes ocorreu pelo menos um evento de anemia. Ao comparar os grupos de pacientes com e sem anemia, não foi encontrada diferença significativa em relação à média de idade e às distribuições de gênero, de diabetes e de número de reinternamentos no período. Entretanto, há diferença estatística entre pacientes com e sem anemia quanto à distribuição de IMC (Tabela 2).

Função renal: creatinina e TFG

As médias de creatinina em avaliações consecutivas com intervalos médios de 9 meses, foram de $1,31 \pm 0,6$, $1,38 \pm 0,7$ e $1,45 \pm 0,7$ mg/dl, indicando um aumento de 5,3% entre as duas primeiras avaliações e de 5,1% entre as duas últimas avaliações. Este resultado corresponde a um aumento médio de 0,6% ao mês ao longo de todo o período.

A taxa de função glomerular (TFG) se apresentou decrescente e dispersa ao longo do período de seguimento. Na primeira avaliação dos pacientes, a média foi $58,3 \pm 28,6$ ml/min. Após um período médio de 18 meses, esta passou a $54,6 \pm 29,8$ ml/min ($p=0,005$), indicando uma redução de 6,3%. Em três avaliações, em média, 89% dos pacientes apresentaram $TFG < 90$. Destes, inicialmente 11,9% tinham TFG abaixo de 30 passando para 17,8% após 11 meses e para 19,0% após 18 meses.

O coeficiente de correlação entre o tempo de sobrevida e a redução percentual da TFG, foi estimado em $-0,21$ ($p=0,021$), indicando que uma velocidade maior da deterioração da função renal expressa por este percentual, implica em menor tempo de sobrevida (Figura 2).

A evolução dos pacientes em relação à função renal foi analisada considerando-se a redução percentual na TFG projetada por mês, conforme descrito na metodologia. O ajuste da curva ROC para esta variação sugeriu que valores da redução maiores ou iguais a 1% ao mês estão relacionados a óbito (área abaixo da curva igual a 0,62, $p < 0,001$). O percentual de pacientes com redução $\geq 1\%$ ao mês foi de 31,9%.

Ao comparar os grupos de pacientes definidos pela redução percentual da TFG ao longo do período de seguimento ($\geq 1\%$ ou $< 1\%$ ao mês), não foi encontrada diferença significativa em relação à média de idade e às distribuições de gênero, de diabetes, do número de reinternamentos no período e de IMC. Dentre pacientes com evolução renal desfavorável, o percentual de anêmicos é significativamente maior (Tabela 2).

Mortalidade

Pacientes com idade > 70 anos apresentaram pior curva de sobrevida em comparação aos pacientes com idade < 70 anos (HR 1,5; IC95% 1,02-2,1; $p=0,040$). Gênero, presença de diabetes e índice de massa corpórea (≤ 25 ; > 25 Kg/m²) não alteram significativamente as curvas de sobrevida.

Anemia foi um fator associado a pior sobrevida. A mortalidade entre pacientes que não apresentaram anemia foi de 38,9% e entre pacientes que apresentaram anemia foi de 53,4% ($p=0,020$). Ter pelo menos um evento de anemia durante o

período de seguimento esteve associado a curva de sobrevida mais desfavorável ($p=0,037$) conforme demonstrado na Figura 3.

Em relação à deterioração da função renal, óbito ocorreu em 32,7% dos pacientes com redução de TFG <1% ao mês e em 60,2% dos pacientes com redução $\geq 1\%$ ao mês ($p<0,001$). Uma redução $\geq 1\%$ ao mês está associada a pior curva de sobrevida ($p<0,001$) (Figura 4).

Óbitos entre diabéticos e não diabéticos ocorreram, respectivamente, em 41,5% e 41,3% pacientes. Não foi encontrada diferença significativa nas curvas de sobrevida considerando estes dois grupos de pacientes ($p=0,863$).

Análise multivariada

Inicialmente, modelos de Regressão de Cox foram ajustados considerando-se as variáveis idade e IMC (quantitativas), gênero, diabetes, redução percentual de TFG (<1% ou $\geq 1\%$), anemia (sim ou não) e os termos de interação entre estas variáveis. A estratégia de seleção das covariáveis foi feita com base na proposta de Collet¹³. O modelo final incluiu a redução percentual da TFG (HR: 3,6; IC95% 2,2-5,7; $p<0,001$), anemia (HR: 1,9; IC95% 1,1-3,1; $p=0,014$), idade (HR: 1,02; IC95% 1,0-1,03; $p=0,044$) e o termo de interação entre a redução percentual da TFG e a anemia ($p=0,013$).

As curvas de sobrevida dos quatro grupos de pacientes definidos pelas combinações de anemia (sim ou não) e da redução percentual da TFG (<1% ou $\geq 1\%$ ao mês) são significativamente diferentes ($p<0,001$). Dentre os pacientes com redução percentual da TFG <1% ao mês (boa evolução), a curva de sobrevida daqueles com anemia é significativamente pior do que a curva daqueles sem anemia ($p=0,015$). Entretanto, esta mesma comparação quando feita para pacientes com redução percentual da TFG $\geq 1\%$ ao mês (evolução desfavorável), não indica diferença entre as curvas de pacientes com e sem anemia ($p=0,417$). Tais resultados explicam a significância estatística encontrada para o termo de interação entre a redução percentual na TFG e a anemia (Figura 5).

Considerando-se como referência o perfil mais favorável de um paciente (boa evolução renal e sem anemia), mantendo-se a idade constante, foram calculados os valores de HR para perfis de pacientes definidos pela combinação dos fatores relacionados à taxa de função glomerular e anemia (Figura 6). A presença de anemia no paciente com boa evolução renal faz com que o risco de óbito seja quase 2 vezes maior. Já a evolução renal desfavorável (redução TFG $\geq 1\%$ ao mês) implica num risco que supera 3 vezes o risco de um paciente com boa evolução e sem anemia. Na presença dos dois fatores, como consequência da interação observada, o risco fica abaixo de 3.

Discussão

Os resultados desta análise indicam que a presença de anemia e de deterioração da função renal do paciente com IC são fatores determinantes na sua curva de sobrevida. Entretanto, a interação entre esses dois fatores mostra que o impacto da anemia na sobrevida torna-se irrelevante quando o paciente está perdendo sua função renal.

A insuficiência renal em pacientes com IC tem sido cada vez mais reconhecida como preditor de morbidade e mortalidade. Em uma metanálise que incluiu 16 estudos (80.098 pacientes), foi observado um aumento em 33% na mortalidade para cada aumento em 1 mg/dl na creatinina sérica e um aumento em 7% no risco para uma redução em 10 ml/min na taxa de filtração glomerular estimada¹¹. O excesso de mortalidade que a insuficiência renal acarreta na insuficiência cardíaca é comparável a outros fatores prognósticos, como a fração de ejeção. No entanto, a maioria destes estudos correlaciona a medida da função renal em um único momento e não o seu comportamento evolutivo.

A avaliação da evolução da função renal em um determinado período de tempo como fator prognóstico nos pacientes com IC foi realizada em alguns estudos. Damman et al realizaram uma metanálise¹⁵ incluindo mais de 18.000 pacientes com IC e encontraram um aumento em 65% na taxa de mortalidade associada a piora da função renal. Entretanto, a maioria dos estudos incluídos considerou a piora da função renal em um período de hospitalização, que reflete um quadro de descompensação aguda da IC. Apenas três estudos avaliaram a piora da função renal no estado crônico da IC. Ela foi definida como queda da TFG acima de 5 ml.min.1,73 m² ou aumento da creatinina sérica em 0,3 mg/dl, que poderia ocorrer no período de 2 semanas até 1 ano. Esta metanálise também avaliou a mortalidade conforme a gravidade da piora da função renal definida por Smith et al¹⁶. A mortalidade mostrou-se maior quanto mais grave a piora da função renal, mas não foi significativa nos pacientes com disfunção mais leve (aumento na creatinina em 0,2 a 0,3 mg/dl ou queda em 5 a 10 ml.min.1,73 m² na TFG). Interessante observar que a piora da função renal no paciente hospitalizado conferiu risco proporcional de morte semelhante a piora da função renal no paciente ambulatorial. Apesar de ter analisado a piora da função renal, esta metanálise não considerou a velocidade com que ela ocorreu.

Esta interação entre coração e rim demonstrada em nosso e em outros estudos tem sido alvo de grande interesse. Não só a disfunção cardíaca pode levar à disfunção renal, mas o mesmo pode ocorrer na sequência inversa. A esta interação denomina-se Síndrome Cardio-Renal. Ronco et al¹⁷ propuseram uma subdivisão desta síndrome em 5 grupos: O tipo 1 é caracterizado por piora rápida da função cardíaca, levando a um dano agudo dos rins. No tipo 2 a disfunção cardíaca crônica causa uma insuficiência

renal progressiva, como os pacientes da nossa amostra. O tipo 3 apresenta uma piora da função renal abrupta e primária, levando a uma disfunção cardíaca aguda. No tipo 4, a doença renal crônica primária contribui para um decréscimo na função cardíaca. Por fim, o tipo 5 é caracterizado pela presença da combinação da disfunção do coração e do rim, atribuída a desordens crônicas sistêmicas.

Estudos têm demonstrado que a prevalência de anemia em pacientes com insuficiência cardíaca é elevada. O momento da evolução da insuficiência renal em que se inicia a anemia é variável. Torna-se mais comum quando a creatinina está acima de 1,5 mg/dl e aumenta a prevalência conforme a taxa de filtração glomerular cai¹⁰. Seria, portanto, a anemia apenas um marcador da piora da função renal, sendo esta o determinante de pior prognóstico? Em uma análise de pacientes do estudo SOLVD¹⁸, foi encontrado que anemia e doença renal crônica são preditores independentes de mortalidade em pacientes com disfunção ventricular esquerda importante. Isto indica que a anemia não é apenas um marcador da disfunção renal, mas pode estar associada a outras alterações na insuficiência cardíaca. Diversos mecanismos parecem estar envolvidos na alta prevalência de anemia, como falência na produção de eritropoetina, aumento de citocinas, como fator de necrose tumoral alfa¹⁹, hemodiluição por aumento do volume plasmático, desnutrição na IC avançada²⁰ e deficiência de ferro²¹. Interessante mencionar que o próprio uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) pode estar associado a maior taxa de anemia, conforme demonstrado no estudo SOLVD¹⁹. O mecanismo pelo qual isto ocorre parece ser mediado pela Ac-SDKP (goralátide), um tetrapeptídeo que inibe a eritropoiese. Este peptídeo é metabolizado pela ECA e, portanto, aumenta com o uso de IECA, inibindo a eritropoiese²².

Se a anemia e a disfunção renal são apenas marcadores de gravidade da IC ou têm uma relação causal com o aumento da mortalidade, é um aspecto ainda não resolvido. Hipóteses postulam que alguns mecanismos podem contribuir ao aumento da mortalidade, como hipóxia miocárdica crônica, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, resistência a eritropoetina, maior progressão para hipertrofia e dilatação ventricular esquerda, ativação do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina-aldosterona e sobrecarga hídrica. Alguns mecanismos biológicos¹¹ suportam uma relação causal. A insuficiência renal poderia provocar uma maior ativação do sistema renina-angiotensina-angiotensinogênio, causando um aumento na atividade basal do sistema simpático, aumento dos fatores pró-inflamatórios, exacerbando a anemia, piorando a hipertrofia e contratilidade miocárdica, falência de bomba e morte. Se a insuficiência renal tiver um papel definitivo na piora da IC, esta seria um eventual alvo importante no tratamento.

O resultado mais significativo de nosso estudo foi a demonstração da interação que ocorre entre anemia e perda da função renal. Embora preditora de mortalidade nos pacientes sem queda significativa da função renal, o efeito da anemia tornou-se imperceptível naqueles com queda da TGF acima de 1%. Isto pode ter ocorrido pela alta mortalidade observada neste grupo, tornando o impacto da anemia menos substancial. Outra hipótese é que neste grupo em específico a disfunção renal mais grave tenha sido o mecanismo causal preponderante da anemia.

Por tratar-se de uma análise de bancos de dados, este estudo apresenta algumas limitações significativas. A principal foi a indisponibilidade de dados clínicos, como fração de ejeção, etiologia da IC, classe funcional, consumo pico de oxigênio e outras comorbidades associadas que poderiam ter influenciado significativamente na mortalidade. A falta de dados que permitam explicar a causa da insuficiência renal ou da anemia também deixa em aberto a questão se são apenas marcadores ou têm uma relação causal no aumento da mortalidade. Embora a falta da fração de ejeção pareça um grande fator limitante, nossos resultados apontam na mesma direção que estudos prévios. McClellan et al¹² encontrou que anemia e insuficiência renal são fatores de risco independentes em pacientes com insuficiência cardíaca. Nesse estudo, 40% dos 665 pacientes analisados não tinham relato da fração de ejeção, e, independentemente da função ventricular, a disfunção renal e anemia foram preditores de mortalidade nestes grupos.

Outra limitação do nosso estudo foi a falta de acesso ao tratamento que estes pacientes estavam recebendo. Entretanto, o estudo Anchor²³ demonstrou que a taxa de filtração glomerular e a anemia são preditores de mortalidade independente do tratamento recebido. Uma metanálise ajustou os resultados para uso das terapias médicas, mas ainda é possível que o excesso de mortalidade atribuída a insuficiência renal possa refletir, em parte, a falta de opções de tratamento eficaz ou possível subutilização das terapias atuais.

Apesar de independentemente associados a maior mortalidade na IC, não há evidências que terapêuticas direcionadas à correção de anemia e preservação da função renal possam, per se, modificar a evolução destes pacientes. Alguns estudos já apontam para efeitos positivos do tratamento da anemia como a melhora da função ventricular esquerda, função diastólica e estabilização ou melhora da função renal⁵, mas os dados são ainda mais escassos em relação à função renal. Portanto, a presença de ambas as comorbidades deve, à luz do conhecimento atual, ser interpretada como um indicativo de maior gravidade e, portanto, uma situação mandatória para emprego da terapêutica clínica otimizada da IC.

REFERÊNCIAS

1. Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-70.
2. Wong JW-RaobotAHAS, Sorlie RS, Thomas Thom, Sylvia Wasserthiel-Smoller, Nathan D., Mussolino GN, Veronique Roger, Wayne Rosamond, Ralph Sacco, Paul, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010;January 26.
3. DATASUS: MdShdiSE, epidemiológicas. idsmei. Disponível em: URL::<http://www.datasus.gov.br> [acesso em 2006 maio 12].
4. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998;19:1063-9.
5. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:101-6.
6. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract* 2008;62:281-6.
7. Kazory A REA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *Am Coll Cardiol* 2009;24:639-47.
8. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008;13:387-92.
9. Strauss MJ, Port FK, Somen C, Wolfe RA. An estimate of the size of the US predialysis population with renal insufficiency and anemia. *Am J Kidney Dis* 1993;21:264-9.
10. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int* 2001;59:725-31.
11. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
12. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1928-36.
13. Colosimo EA, Giolo SR. *Análise de sobrevivência aplicada*. São Paulo: Edgard Blucher 2006.
14. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de sobrevivência. Teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ 2005.
15. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
16. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9:13-25.
17. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.

18. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-62.
19. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-6.
20. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
21. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-9.
22. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005;112:1743-7.
23. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113:2713-23.

Tabela 1 – Dados clínicos e laboratoriais básicos dos pacientes

Variáveis basais	Freq (%) ou média \pm dp
Dados clínicos	
Idade (anos)	
\leq 70	178 (54,2)
$>$ 70	150 (45,8)
Homens	150 (45,7)
HAS	270 (82,3)
Diabetes	147 (46,8)
IMC (Kg/m ²)	
\leq 25	127 (39,8)
$>$ 25	192 (60,2)
Dados laboratoriais	
Glicemia (mg/dl)	137 \pm 72
Creatinina (mg/dl)	1,4 \pm 0,7
TFG (ml/min)	58 \pm 29
Colesterol (mg/dl)	190 \pm 50
Triglicérides (mg/dl)	139 \pm 88
HDL (mg/dl)	46 \pm 15
LDL (mg/dl)	114 \pm 39
Potássio (mEq/L)	4,7 \pm 0,6
Sódio (mEq/L)	141 \pm 3
Uréia (mg/dl)	56 \pm 32
Ácido úrico (mg/dl)	7 \pm 3
Hemoglobina (g/dl)	13 \pm 2
Leucócitos (x1000/mm ³)	7352 \pm 2445
Plaquetas (x1000/mm ³)	239 \pm 93
TSH (μ g/ml)	4,1 \pm 3,4

Tabela 2 – Dados clínicos de acordo com anemia e taxa de filtração glomerular (TFG)

Dados clínicos	Anemia			TFG (Redução percentual ao mês)		
	Sem (n=193)	Com (n=103)	p	< 1% (n=220)	≥ 1% (n=103)	p
Idade	68,0 ± 11,4	69,6 ± 12,7	0,276 ^a	67,4 ± 11,5	68,7 ± 12,1	0,375 ^a
Gênero masc	79 (40,9)	54 (52,4)	0,066 ^b	99 (45,0)	50 (48,5)	0,632 ^b
IMC						
≤ 18	3 (1,6)	2 (2,0)		5 (2,3)	1 (1,0)	
18,1 a 25	56 (29,6)	54 (55,1)		75 (34,2)	46 (46,0)	
25,1 a 30	66 (34,9)	25 (25,5)		74 (33,8)	29 (29,0)	
> 30	64 (33,9)	17 (17,3)	<0,001 ^c	65 (29,7)	24 (24,0)	0,223 ^c
Nº de reintern						
Nenhum	147 (76,2)	72 (69,9)		163 (74,1)	75 (72,8)	
1 ou 2	37 (19,2)	25 (24,3)		45 (20,5)	23 (22,3)	
Mais de 2	9 (4,7)	6 (5,8)	0,504 ^c	12 (5,5)	5 (4,9)	0,914 ^c
Diabetes	94 (50,0)	40 (41,2)	0,170 ^b	97 (46,2)	50 (50,0)	0,545 ^b
Anemia				55 (29,3)	38 (42,7)	0,030 ^b

Valores expressos por média ± desvio padrão ou frequência (%)

^a Teste t de Student para amostras independentes, p<0,05

^b Teste exato de Fisher, p<0,05

^c Teste de Qui-quadrado, p<0,05

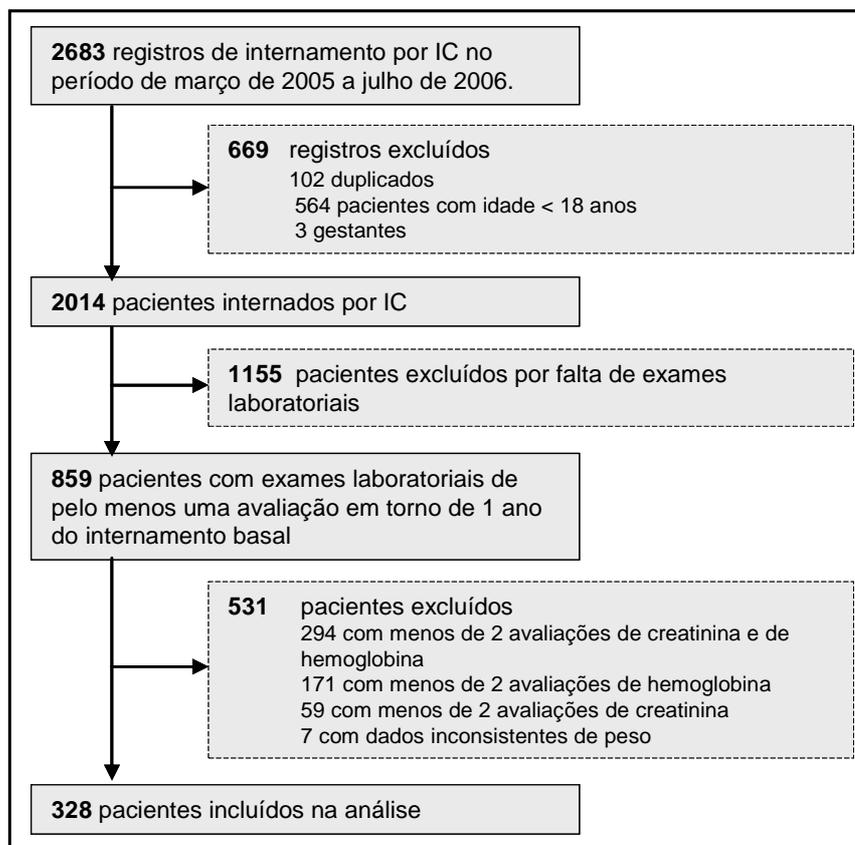


Figura 1 – Diagrama de fluxo dos participantes do estudo

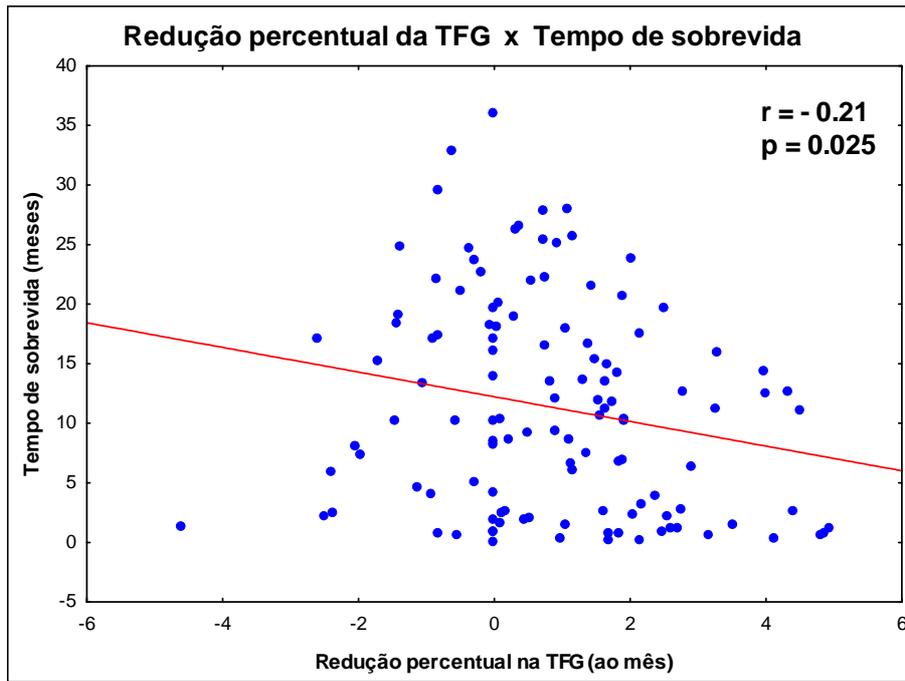


Figura 2 – Redução percentual da TFG x tempo de sobrevida (restrito aos casos de óbito)

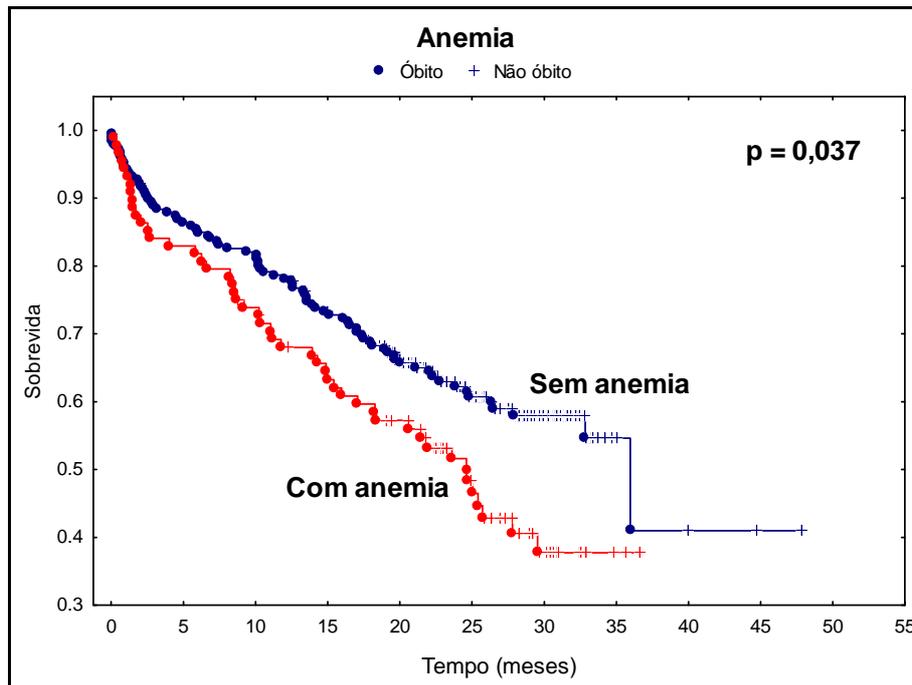


Figura 3 – Comparação das curvas de sobrevida de pacientes com e sem anemia

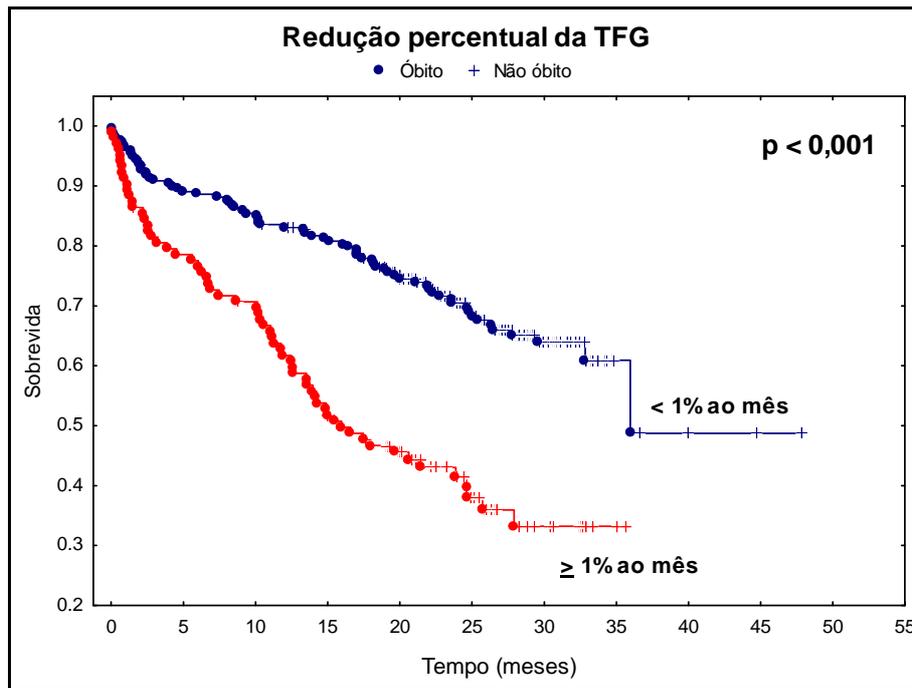


Figura 4 – Comparação das curvas de sobrevida definidas pela redução percentual da TFG (<math>< 1\%</math> e 1% ao mês).

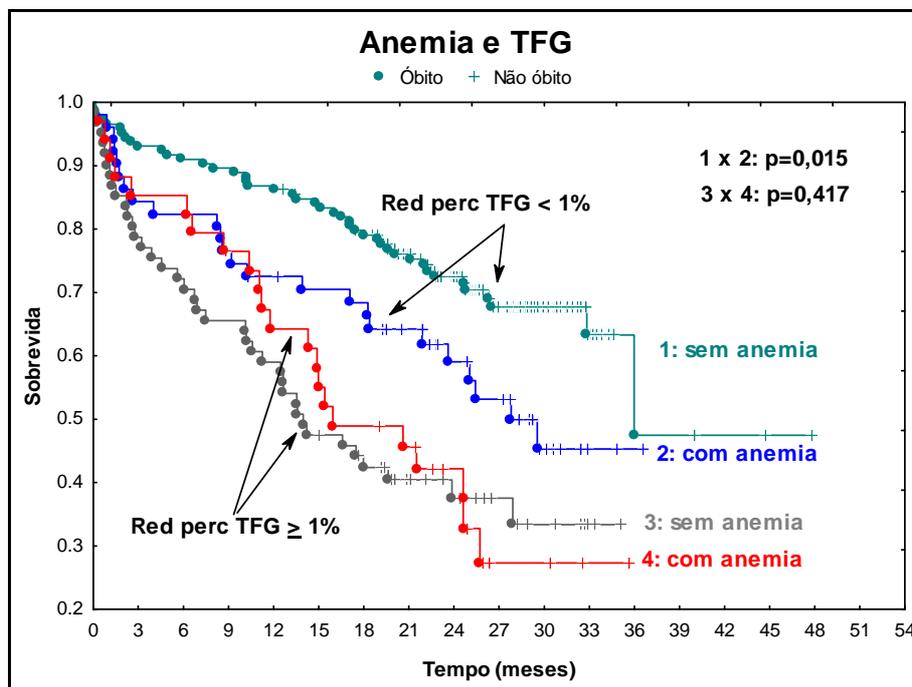


Figura 5 – Comparação das curvas de Kaplan-Meier de acordo com as combinações de anemia e redução percentual da TFG.

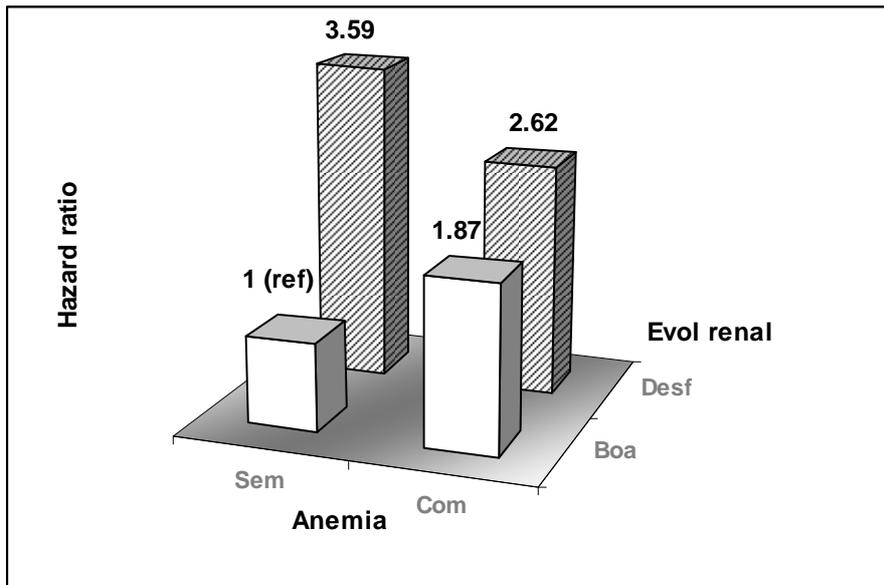


Figura 6- Valores de HR para diferentes perfis de pacientes definidos pelas combinações da evolução renal (boa ou desfavorável) e anemia (sem ou com).

5. CONCLUSÃO

Em pacientes com IC:

- Redução $\geq 1\%$ ao mês na taxa de função glomerular é um fator de risco significativo para óbito, independente de outros fatores como idade, gênero, IMC e diabetes.
- A presença de pelo menos um episódio de anemia é um fator de risco significativo para óbito, independente de outros fatores como idade, gênero, IMC e diabetes.
- Existe interação significativa entre a redução percentual da taxa de função glomerular e a anemia. Em pacientes com boa evolução da função renal, a presença de anemia é fator de risco para óbito. Já em pacientes com evolução desfavorável da função renal, a presença ou não de anemia não acarreta em alterações significativas na curva de sobrevida do paciente com IC.
- Ter, simultaneamente, redução percentual $\geq 1\%$ ao mês na taxa de função glomerular e pelo menos um episódio de anemia, implica em risco de óbito significativamente maior do que não ter anemia e ter boa evolução da função renal.
- O diabetes não se apresenta como fator de risco independente para óbito e não altera a relação entre a anemia e a evolução da função renal.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns resultados evidenciados neste estudo são previsíveis frente ao que se tem apresentado na literatura nos últimos 5 anos. Anemia e disfunção renal são fatores sabidamente independentes e importantes na evolução de um paciente com IC. O avanço na investigação do tema é entender como esses fatores interagem e qual é o impacto do tratamento dessas deficiências sobre a mortalidade ou sobre outros eventos adversos.

A contribuição da análise realizada se concentra em dois aspectos. Primeiro, diferentemente de outros estudos que avaliam a TFG num único momento (em geral na entrada do paciente no estudo), nesta pesquisa foi considerada a evolução da TFG ao longo do período de acompanhamento, incluindo toda a informação disponível em relação à função renal do paciente. Da mesma forma, para a determinação da condição de anemia, foram utilizadas pelo menos duas avaliações de hemoglobina. Segundo, no modelo multivariado foi incluído o termo de interação entre a redução percentual da TFG e anemia, o que evidenciou que o impacto da anemia sobre o risco de óbito depende do nível da redução percentual da TFG.

A redução percentual da TFG, calculada a partir dos resultados de creatinina, apresentou grande variabilidade entre os pacientes, mas o ajuste da curva ROC foi significativo e indicou um ponto de corte que faz sentido clinicamente, ou seja, 1% de redução ao mês. Se for pensado em um ano, isso representaria 12% de redução na TFG. Por exemplo, um paciente com TFG de 60, com redução percentual de 1% ao mês, teria após um ano TFG igual a 53, o que faz sentido clinicamente. Além disso, se esse percentual de redução for interpretado como a velocidade da deterioração da função renal, pode ser investigado como se comportaria essa interação com a anemia se houver um aumento dessa velocidade. Um modelo de Cox considerando o ponto de corte de 2% na redução mensal da TFG, aponta para a significância desta variável ($p < 0,001$; $HR = 4,5$) e uma tendência a significância para a anemia ($p = 0,073$) e a interação da anemia com a redução percentual da TFG ($p = 0,083$). Se o ponto de corte for deslocado para 3%, a significância da redução percentual da TFG se mantém ($p = 0,004$; $HR = 3,0$) e tanto a anemia quanto o termo de interação não indicam significância ($p = 0,174$ e $p = 0,679$). Sendo assim, com o aumento

na velocidade de deterioração da função renal, a anemia parece perder a força como preditor de risco para o paciente com IC. Obviamente, neste estudo, o número de casos para esta análise não foi confortável, pois com o deslocamento do ponto de corte, o número de pacientes com evolução renal desfavorável diminuiu. Entretanto, esta é uma hipótese que pode ser melhor investigada num estudo controlado.

Sob o ponto de vista estatístico, durante toda a análise esteve presente a preocupação com o grande número de casos censurados (56%). Sabe-se que as informações sobre esses pacientes foram incluídas no modelo de regressão de Cox, mas o desfecho de óbito não foi observado para eles (são considerados casos incompletos). Uma atualização dos dados desses indivíduos a partir do banco de óbitos de 2008 e 2009 poderia confirmar os resultados já obtidos ou indicar novas hipóteses. Por exemplo, nas curvas de Kaplan-Meier para anemia (com e sem), a inversão observada no final do período de seguimento se mantém? Como evoluíram os pacientes com idade < 60 anos que, justamente por terem menos idade, foram censurados?

Outra questão que merece atenção é o caminho percorrido para se chegar aos 328 casos analisados (diagrama apresentado na Figura 1 do artigo). Isto, somado ao fato de que os pacientes foram aqueles disponíveis no sistema informatizado da Secretaria Municipal de Saúde, caracteriza uma amostra por conveniência e não aleatória.

Perguntas que refletem a preocupação clínica ainda permanecem. Uma delas é se a deterioração da função renal é a causa da maior incidência de desfechos adversos ou apenas reflete uma deterioração do quadro hemodinâmico da IC. Se a disfunção renal for causa da piora, então a proteção renal pode ser um novo alvo terapêutico em pacientes com IC. Não menos importante é investigar se anemia é um mediador de pior prognóstico ou apenas um marcador (como leucocitose, por exemplo). Já há estudos que relatam uma melhora do paciente com o controle da anemia. Portanto, os achados deste estudo devem ser interpretados como geradores de hipóteses para futuros estudos focados em intervenção.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kopel L LS. Insuficiência cardíaca: conceito, importância e significado da classificação funcional. In: Manual de cardiologia. SOCESP São Paulo: Editora Atheneu 2000.
2. Albanesi Filho FM. Indicadores de doença cardiovascular no Estado do Rio de Janeiro com relevo para a insuficiência cardíaca. Revista da SOCERJ 2003;Out/nov/dez 2004:264-9.
3. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2005;7:309-16.
4. Rich MW. Heart failure in the oldest patients: the impact of comorbid conditions. Am J Geriatr Cardiol 2005;14:134-41.
5. Barreto A C P N, M R C, Wajngarten M, Canesin M F et al. Insuficiência cardíaca em grande hospital terciário de São Paulo. Arq Bras Cardiol 1998;71:15-20.
6. Sales A L F VH, Reis L, Mesquita E T. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. Arq Bras Cardiol 2005;84:237-40.
7. Rassi S BACP, Porto C C, Pereira C R, Calaça B W, Rassi D C Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. Arq Bras Cardiol 2005;84:281-2.
8. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42:1226-33.
9. van Jaarsveld CH, Ranchor AV, Kempen GI, Coyne JC, van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged > or = 57 years: incidence and long-term survival. Eur J Heart Fail 2006;8:23-30.
10. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. Eur Heart J 1998;19:1063-9.
11. Sturm HB, Haaijer-Ruskamp FM, Veeger NJ, Balje-Volkers CP, Swedberg K, van Gilst WH. The relevance of comorbidities for heart failure treatment in primary care: A European survey. Eur J Heart Fail 2006;8:31-7.
12. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. Int J Cardiol 2002;86:115-21.
13. Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. Kidney Int Suppl 2003:S32-9.
14. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39:1780-6.
15. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. Clin Exp Nephrol 2009;13:101-6.
16. Kazory A REA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? Am Coll Cardiol 2009;24:639-47.

17. Silverberg D S WD, Iaina A The role of anemia in heart failure and kidney insufficiency. *Perspectives in Biology and Medicine* 2004;47:575-89.
18. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-62.
19. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1928-36.
20. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004;10:467-72.
21. Besarab A, Soman S. Anemia management in chronic heart failure: lessons learnt from chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:363-71.
22. Iaina A, Silverberg DS, Wexler D. Therapy insight: congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia, the cardio-renal-anemia syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:95-100.
23. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113:2713-23.
24. Tamhane U, Voytas J, Aboufakher R, Maddens M. Do hemoglobin and creatinine clearance affect hospital readmission rates from a skilled nursing facility heart failure rehabilitation unit? *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:194-8.
25. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008;13:387-92.
26. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
27. Strauss MJ PF, Somen C, Wolfe RA. An estimate of the size of the US predialysis population with renal insufficiency and anemia. *Am J Kidney Dis* 1993;21:264-9.
28. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int* 2001;59:725-31.
29. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9:13-25.
30. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de sobrevivência. Teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ 2005.
31. Colosimo EA, Giolo SR. *Análise de sobrevivência aplicada*. São Paulo: Edgard Blucher 2006.