

# Aplicação de escore de marcadores de baixo custo no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica

Felipe Montes Pena<sup>1</sup>, Sabrina Bernardez Pereira<sup>2</sup>, Camila Giro<sup>3</sup>, Karina Seixas<sup>3</sup>,  
Amanda Ferreira Barcelos<sup>4</sup>, Evandro Tinoco Mesquita<sup>5</sup>

## Resumo

**Objetivo.** Demonstrar que escore baseado em marcadores laboratoriais de baixo custo pode determinar prognóstico de pacientes ambulatoriais portadores de insuficiência cardíaca (IC).

**Introdução:** A IC é uma doença que reconhecidamente evolui com alta morbimortalidade. Os biomarcadores estão emergindo como importante auxiliar na avaliação clínica padrão de uma variedade de desordens cardiovasculares, incluindo a IC.

**Métodos.** Consiste em coorte prospectiva de pacientes ambulatoriais portadores de IC, foram selecionados os marcadores: sódio, *high density lipoprotein* (HDL), creatinina, clearance de creatinina, ácido úrico e hemoglobina. Foi conferido um ponto para alterações em cada marcador e definido como baixo risco: 0 a 2 pontos, moderado risco: 3 a 4 pontos e alto risco: 5 a 6 pontos. O desfecho primário foi óbitos de origem cardiovascular, e o secundário foi óbitos de causa cardiovascular associado a internações de causas cardiovasculares. Os métodos estatísticos utilizados foram qui-quadrado, teste t de Student, regressão de Cox e utilizado método de Kaplan Meier para análise de curva de eventos.

**Resultados.** Foram estudados 146 pacientes com média etária de  $58 \pm 13.04$ , 44 pacientes (30,2%) do sexo masculino e 102 (69,8%) do sexo feminino. Os desfechos foram o primário: 15 (10,2%) óbitos e secundário: 54 (37%) eventos compostos. O número de indivíduos segundo o estágio de risco: baixo: 68, intermediário: 63 e alto: 15. A taxa de eventos no baixo, intermediário e alto risco foram 8 (11,7%), 34 (54%) e 12 (80%), respectivamente. Segundo a estratificação de risco, o *hazard ratio* para baixo risco (HR=0,14; p=0,0001), moderado (HR=1,69; p=0,01) e alto (HR=2,46; p=0,001).

**Conclusão.** O escore multimarcadores baseado em marcadores de baixo custo permite a estratificação prognóstica dos pacientes, permitindo prever óbitos e internações hospitalares e também criar uma estratégia terapêutica de seguimento dos pacientes de acordo a estratificação de risco.

*Insuf Card 2011;(Vol 6) 3:117-123*

**Palavras-chave:** Biomarcadores - Insuficiência cardíaca - Prognóstico

<sup>1</sup> Especialista em Cardiologia. Universidade Federal Fluminense. Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP). Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Mestre em Ciências Cardiovasculares. Universidade Federal Fluminense. Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP). Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Graduada em Medicina. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ), Brasil.

<sup>4</sup> Especialista em Clínica Médica. Hospital Escola Álvaro Alvim. Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil.

<sup>5</sup> Doutor em Cardiologia. Universidade Federal Fluminense. Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP). Niterói (RJ), Brasil.

Departamento onde o trabalho foi realizado: Clínica de Insuficiência Cardíaca. Universidade Federal Fluminense. Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP). Niterói (RJ), Brasil.

**Correspondência:** Dr. Felipe Montes Pena

Rua Mariz e Barros, número 71. Apartamento 601, Bairro Icaraí. CEP 24220-120. Niterói (RJ), Brasil.

E-mail: fellipena@yahoo.com.br; fellipena@hotmail.com

Recebido: 29/11/2010

Aceitado: 12/04/2011

## Summary

### *Application of low cost biomarkers score in prognosis analysis of patients with chronic heart failure*

**Purpose.** To demonstrate that score based on low cost laboratory markers can determine prognosis of ambulatory patients with heart failure (HF).

**Introduction.** HF is a disease known for her evolving with high mortality. Biomarkers are emerging as an important aid in the standard clinical evaluation of a variety of cardiovascular disorders, including HF.

**Methods.** This study consists on a prospective cohort of outpatients with HF, the markers selected were: sodium, high density lipoprotein (HDL), creatinine, creatinine clearance, uric acid and hemoglobin. One point for changes in each marker was given and defined as low risk: 0-2 points, moderate risk: 3-4 points, and high risk: 5-6 points. The primary outcome was death from cardiovascular causes and secondary deaths from cardiovascular causes associated with hospitalizations for cardiovascular causes. The statistical methods used were chi-square, Student t test, Cox regression and it was used the Kaplan Meier curve analysis of events.

**Results.** We studied 146 patients with mean age  $58 \pm 13.04$ , 44 male patients (30.2%) and 102 female ones (69.8%). The primary outcomes were: 15 (10.2%) deaths and secondary: 54 (37%) compound events. The number of individuals according to the stage of risk: low: 68, intermediate: 63 and higher: 15. The rate of events in low, intermediate and high risk were eight (11.7%), 34 (54%) and 12 (80%), respectively. According to the risk stratification, the hazard ratio for low risk (HR=0.14,  $p=0.0001$ ), moderate (HR=1.69,  $p=0.01$ ) and high (HR=2.46,  $p=0.001$ ).

**Conclusion.** The multi-markers score based on markers of low cost admits prognostic stratification of patients, allowing predicting deaths and hospital admissions, and also creating a therapeutic strategy for follow-up of patients according to risk stratification.

**Keywords:** Biomarkers - Heart failure - Prognosis

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença que reconhecidamente evolui com alta morbidade e mortalidade. Em estudos epidemiológicos, os portadores de IC tiveram redução importante da qualidade de vida e evolução pior que muitos tipos de neoplasias malignas<sup>1</sup>. A piora da função cardíaca e ativação neuro-humoral são os definidores das características da IC<sup>2</sup>. Investimentos têm sido realizados para definição do melhor manejo terapêutico em pacientes com IC crônica, no entanto poucas terapias tem se mostrado efetivas em ensaios controlados<sup>3</sup>. Dada a complexidade e flutuação variável do quadro clínico e o acúmulo de evidências na terapia da IC, não é prudente ao clínico guiar suas decisões baseado apenas em experiências pessoais e estudos observacionais<sup>4</sup>.

Os biomarcadores estão emergindo como um importante auxiliar na avaliação clínica padrão de uma variedade de desordens cardiovasculares, incluindo a IC. O termo biomarcador tem sido atualmente aplicado às análises de circulantes séricos e plasmáticos, além da hematologia e da bioquímica. Isto abrange uma gama crescente de marcadores e os seus níveis podem refletir aspectos da fisiopatologia da IC<sup>5</sup>.

A maioria das classes de biomarcadores é avaliada isoladamente, no entanto, há uma tendência para o uso de uma estratégia de multimarcadores, já que tem se mostrado que em conjunto, eles alcançam uma maior acurácia na estratificação de risco quando comparado com seu uso isolado. O resultado do perfil biomarcador pode acrescentar informações em relação à prevenção, diagnóstico e tratamento<sup>6</sup>. No

entanto, apesar de diversos estudos na tentativa de definir o melhor conjunto de biomarcadores, muitos dos parâmetros não são capazes de prever prognóstico em pacientes com IC ou são parâmetros modernos avaliados apenas por testes que não são amplamente disponíveis. Existe uma necessidade de parâmetros laboratoriais convencionais que podem ser medidos em qualquer lugar e realizados a baixo custo<sup>7</sup>.

O objetivo deste artigo é promover a estratificação de pacientes com IC crônica em uma classificação de risco que permita avaliação prognóstica, através de marcadores laboratoriais de baixo custo, de forma que seja feita estratificação em qualquer local e em diversos tipos de complexidade.

## Metodologia

A pesquisa constitui em uma coorte prospectiva de pacientes portadores de IC admitidos consecutivamente à nível ambulatorial no período de dezembro de 2005 a março de 2009. Foram selecionados pacientes  $\geq 18$  anos, portadores de IC diagnosticados pelos critérios de Boston, com fração de ejeção ventricular esquerda  $< 50\%$  pela ecocardiografia bidimensional, classe funcional I a IV da *New York Heart Association* (NYHA) com terapia farmacológica otimizada e tempo de seguimento mínimo de doze meses. Os critérios de exclusão foram: pacientes  $\leq 18$  anos, portadores de evidências clínicas ou eletrocardiográficas de síndrome coronariana aguda três meses antes da admissão, insuficiência renal com creatinina  $\geq 2,5$  mg/dl, doença hepática ativa, doença pulmonar

**Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos 146 pacientes com insuficiência cardíaca crônica**

Variáveis	Total de Pacientes (n=146)
Idade (média e DP)	58±13,04
Sexo	
Masculino	44 (30,2%)
Feminino	102 (69,8%)
NYHA I/II	110 (75,3%)
NYHA III/IV	36 (24,7%)
Hipertensão arterial sistêmica	108 (74,0%)
Diabetes mellitus	50 (34,2%)
Fibrilação atrial	23 (15,7%)
Tabagismo	36 (24,7%)
<b>Etiologia da insuficiência cardíaca</b>	
Isquêmica	67 (45,9%)
Não isquêmica	79 (54,1%)
<b>Marcadores laboratoriais</b>	
Hemoglobina	13,46±1,75
Creatinina	1,20±0,53
Sódio	139,14±3,27
HDL	43,15±13,00
Acido úrico	6,58±1,49
Clearance de creatinina	73,47±38,07
Escore multimarcadores	2,68±1,33
<b>Parâmetros ecocardiográficos</b>	
FEVE	42±14,78
<b>Medicações em uso</b>	
IECA	119 (81,5%)
ARAI	18 (12,3%)
Antagonistas da aldosterona	85 (58,2%)
Amiodarona	5 (3,4%)
Digitálicos	81 (55,5%)
Beta-bloqueadores adrenérgicos	105 (72,0%)
Diuréticos de alça	97 (66,5%)
Diuréticos tiazídicos	36 (24,7%)
Hidralazina	11 (7,5%)
Nitratos orais	48 (33,9%)
Bloqueadores de canal de cálcio	20 (13,7%)
Ácido acetilsalicílico	77 (52,7%)

DP: desvio-padrão. NYHA: New York Heart Association.  
HDL: high density lipoprotein. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.  
ARAI: antagonistas dos receptores de angiotensina II.

ativa, doença degenerativa muscular e tempo de seguimento menor que doze meses. Foi obtido consentimento informado de todos os pacientes e a pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Foram determinados os seguintes biomarcadores para avaliação prognóstica: sódio, ácido úrico (AU), creatinina, clearance de creatinina, hemoglobina (Hb) e *HDL* (*high density lipoprotein*). O ponto de corte foi avaliado através de valores laboratoriais como: sódio plasmático <138 mEq/l; AU>7,0 em homens e >6,5 em mulheres; creatinina plasmática <2,5 mg/dl; clearance de creatinina <75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> em mulheres e <85 ml/min/1,73m<sup>2</sup> em homens; Hb<14g/dl em homens e <12 g/dl em mulheres; *HDL*<40 mg/dl e <50 mg/dl<sup>1</sup> em homens e mulheres, respectivamente. Para os valores anormais referidos foi conferido um ponto no cálculo do escore multimarcadores. Os pacientes a partir da pontuação obtida foram divididos em três estágios de risco: baixo (0 a 2 pontos), moderado (3 a 4 pontos) e alto (5 a 6 pontos).

## Seguimento e desfechos

Todos os pacientes foram acompanhados por no mínimo 12 meses com média de 27,32±12,44 meses. Os desfechos definidos foram óbitos de causa cardiovascular como desfecho primário e o desfecho secundário foram morte ou hospitalização por IC.

## Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas com médias e desvio-padrão e porcentagens para as variáveis categóricas. O teste t de Student para amostras independentes e teste qui-quadrado foram utilizados para comparações entre variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. A regressão de Cox foi utilizada para correlacionar o nível de risco determinado pelo escore e a relação entre os eventos cardiovasculares. O *hazard ratio* (HR) foi o método utilizado para prever o risco de eventos de acordo com a estratificação do paciente. A análise de curva daqueles livres de eventos cardiovasculares foi determinada de acordo com o método de *Kaplan-Meier*. Os valores de p relatados foram dicotomizados e p valor <0,05% foi considerado significativo.

## Resultados

Foram estudados 146 pacientes, com média etária global de 58±13,04; 44 pacientes (30,2%) eram do sexo masculino e 102 (69,8%) do sexo feminino, 36 (24,7%) pacientes pertenciam à classe funcional de NYHA III/IV, a comorbidade mais prevalente foi à hipertensão arterial sistêmica com 108 (74%) pacientes e 67 (45,9%) possuíam IC de origem isquêmica. A média do escore multimarcadores foi 2,68±1,33 (Tabela 1).

## Desfechos apresentados

Foram 15 (10,2%) óbitos durante o seguimento dos pacientes e um total de 54 (37%) eventos compostos, ou seja, quinze óbitos associados a 39 internações devido a agravamento do quadro de IC durante o seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa de acordo a Tabela 2, a exceção dos marcadores laboratoriais e o escore multimarcadores que se apresentaram mais elevados nos grupos com eventos cardiovasculares.

## Estratificação de risco da IC baseado em multimarcadores

Foram utilizados valores laboratoriais convencionais como parâmetro e quando havia um valor anormal conforme estabelecido previamente somamos um ponto para cálculo do escore multimarcadores. Os pacientes foram

Tabela 2. Comparação entre os pacientes com eventos e livres de eventos cardiovasculares

	Livres de eventos (n=92)	Eventos cardiovasculares (n=54)	p. valor
Idade (média e DP)	59,13±15,02	58,35±12,20	0,61
Sexo (mulheres/homens)	28/64	16/38	0,48
Hipertensão arterial sistêmica	70 (75,27%)	37 (68,52%)	0,49
Diabetes mellitus	29 (31,18%)	22 (40,74%)	0,33
Fibrilação atrial	11 (11,83%)	10 (18,52%)	0,49
Tabagismo	23 (24,73%)	15 (27,78%)	0,75
<b>Etiologia da insuficiência cardíaca</b>			
Isquêmica	40 (43,01%)	27 (50,00%)	0,48
Não isquêmica	52 (56,99%)	27 (50,00%)	0,48
<b>Marcadores laboratoriais</b>			
Hemoglobina	13,76±1,69	12,96±1,76	0,007
Creatinina	1,13±0,46	1,32±0,61	0,006
Sódio	139,31±3,42	138,85±3,01	0,27
HDL	45,58±13,94	39,01±10,05	0,01
Ácido úrico	6,27±1,29	7,10±1,66	0,02
Clearance de creatinina	79,36±41,71	68,74±39,66	0,04
Escore multimarcadores	2,41±1,24	3,14±1,37	0,002
<b>Parâmetros ecocardiográficos</b>			
FEVE	41,32±14,46	32±12,36	0,12

DP: desvio-padrão. HDL: high density lipoprotein. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

classificados em três estágios de acordo com a pontuação alcançada: baixo (pontuação 0-2, n=68), intermediário (pontuação 3-4, n=63), e alto (pontuação 5-6, n=15). A Tabela 3 resume as comparações das características clínicas e dos estágios de risco. Os pacientes de alto risco apresentaram-se mais idosos, maior frequência de diabetes mellitus, fibrilação atrial e níveis mais elevados de AU e creatinina. Assim como, menores níveis de Hb, HDL, sódio e clearance de creatinina. O número de homens foi bem superior no alto risco em relação aos outros estágios e não havia diferença no que tange aos parâmetros ecocardiográficos discriminados.

A análise prognóstica de eventos através do HR de acordo com o estágio de risco é demonstrada na Tabela 4, sendo que o alto risco apresentou maior chance de eventos (HR= 2,46; IC 95% 0,33 a 0,64 e p=0,001) em relação ao médio e baixo risco. Foi realizada regressão de Cox para análise de regressão de risco proporcional de prever eventos entre idade, FEVE e escore multimarcadores (Tabela 5). Nesta análise multivariada só apresentou capacidade preditora independente de eventos o escore multimarcadores. (p=0,01). A análise de Kaplan-Meier demonstrou que os pacientes de alto risco obtiveram maior taxa de eventos combinados e taxa de mortalidade (Figuras 1 e 2). No seguimento de 12 meses conforme Figura 3, a taxa de eventos no baixo, intermediário e alto risco foram 8 (11,7%), 34 (54%) e 12 (80%), respectivamente. Á nível de óbitos os índices foram 3 (4,4%), 8 (12,7%) e 4 (26,6%).

## Discussão

No presente estudo, demonstrou-se que os biomarcadores apresentaram melhores resultados para prever eventos em

pacientes com IC crônica. A análise prognóstica de eventos através do escore de risco dos pacientes evidenciou que o alto risco apresentou maior chance de eventos em relação ao médio e baixo risco. Apenas o escore multimarcadores apresentou a capacidade preditora independente de eventos cardiovasculares entre idade, FEVE e escore multimarcadores pela análise multivariada de regressão logística. Além disso, os pacientes de alto risco obtiveram maior taxa de eventos combinados e de mortalidade. Estes resultados sugerem que a estratificação de risco dos pacientes com IC para predição de eventos cardiovasculares pode melhorar potencialmente com a associação de multimarcadores.

A IC pode ser considerada como a linha final de todas as desordens cardiovasculares. Apesar dos avanços na compreensão e no tratamento, ela ainda tem um prognóstico deficiente. A avaliação prognóstica da IC ainda possui lacunas na sua análise e depende da disponibilidade de marcadores específicos, precisos e eficazes. Por este motivo, há um interesse crescente no desenvolvimento de novos biomarcadores e um grande número de testes laboratoriais foram recentemente publicados<sup>8,9</sup>. Nossos resultados sugerem que esta simples estratificação através de um escore multimarcadores auxilia os médicos na predição do prognóstico de pacientes com IC.

A doença é mais prevalente e mais incidente no sexo masculino, tendo-se referido para pessoas ≥25 anos, entretanto, em nossa amostra a prevalência do sexo feminino foi maior<sup>10</sup>. Os pacientes de alto e moderado risco apresentavam baixos níveis de Hb, assim como concentravam o maior número de pacientes em classe funcional NYHA III/ IV, sugerindo que a prevalência de anemia aumenta com o aumento da gravidade da IC. Na IC, nos últimos anos, vem ganhando destaque e atenção na sua prevalência e prognóstico. A prevalência aumenta com a gravidade da doença. Além disso, alguns autores têm observado relação entre anemia

Tabela 3. Características clínicas entre os estágios baseados nos biomarcadores

	Baixo risco (n=68)	Moderado risco (n=63)	Alto risco (n=15)
Idade (média e DP)	57,42±11,78	57,11±14,02	71,00±11,53
Sexo (mulheres/homens)	18/50	23/40	2/13
NYHA I/II	54 (79,40%)	42 (66,67%)	13 (86,70%)
NYHA III/IV	14 (20,60%)	21 (33,33%)	2 (13,30%)
Hipertensão arterial sistêmica	52 (76,47%)	42 (66,67%)	11 (73,33%)
Diabetes mellitus	22 (35,35%)	22 (34,92%)	6 (40,00%)
Fibrilação atrial	10 (14,71%)	8 (12,70%)	3 (20,00%)
Tabagismo	23 (33,82%)	13 (20,63%)	1 (6,67%)
<b>Etiologia da insuficiência cardíaca</b>			
Isquêmica	36 (52,94%)	23 (36,51%)	7 (46,67%)
Não isquêmica	32 (47,06%)	40 (63,49%)	8 (53,33%)
<b>Marcadores laboratoriais</b>			
Hemoglobina	14,18±1,70	13,06±1,60	12,35±1,32
Creatinina	0,99±0,33	1,25±0,40	1,95±0,91
Sódio	139,60±3,45	138,87±3,01	137,80±3,23
HDL	48,01±13,64	38,32±10,19	39,10±11,10
Ácido úrico	6,07±1,32	7,02±1,52	7,37±1,04
Clearance de creatinina	89,50±42,54	66,67±26,10	58,34±34,53
Escore multimarcadores	1,51±0,61	3,41±0,49	5,20±0,41
<b>Parâmetros ecocardiográficos</b>			
FEVE	43,68±19,76	37,56±18,67	26,25±15,32
<b>Medicações em uso</b>			
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
IECA	54 (79,41%)	54 (85,71%)	12 (80,00%)
ARAI	10 (14,71%)	5 (7,94%)	2 (13,33%)
Antagonistas da aldosterona	38 (55,88%)	41 (65,08%)	9 (60,00%)
Amiodarona	2 (2,94%)	3 (4,76%)	0
Digitálicos	36 (52,94%)	37 (58,73%)	8 (53,33%)
Beta-bloqueadores adrenérgicos	47 (69,12%)	48 (76,19%)	10 (66,67%)
Diuréticos de alça	36 (52,94%)	51 (80,95%)	9 (60,00%)
Diuréticos tiazídicos	23 (33,82%)	13 (20,63%)	4 (26,67%)
Hidralazina	6 (8,82%)	5 (7,94%)	0
Nitratos orais	24 (35,29%)	20 (31,75%)	4 (26,67%)
Bloqueadores canal de cálcio	10 (14,71%)	8 (12,70%)	1 (6,67%)
Acido acetilsalicílico	38 (55,88%)	26 (41,27%)	11 (73,33%)
Estatinas	31 (45,59%)	27 (42,86%)	6 (40,00%)
Cumarínicos	11 (16,18%)	8 (12,70%)	1 (6,67%)

DP: desvio-padrão. NYHA: New York Heart Association. HDL: high density lipoprotein. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina. ARAII: antagonistas dos receptores de angiotensina II.

Tabela 4. Hazard ratio segundo a estratificação de risco

Estratificação de risco	HR	IC 95%	p
Baixo	0,14	1,59 a 6,23	0,0001
Moderado	1,69	0,50 a 0,94	0,01
Alto	2,46	0,33 a 0,64	0,001

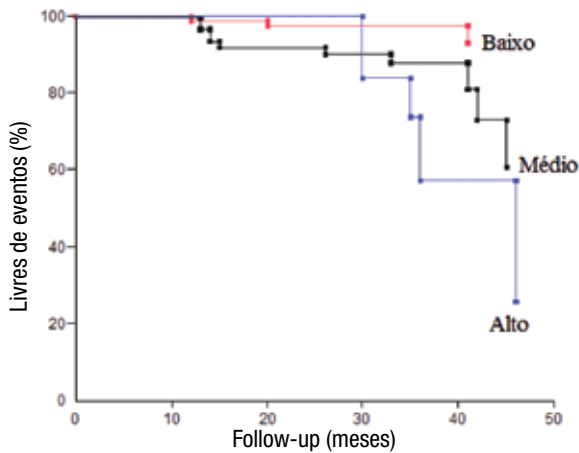
Tabela 5. Regressão de Cox analisando a predição de eventos

Variáveis	HR	IC 95%	p
Idade	0,72	0,36 a 1,49	0,38
Fração de ejeção	0,10	0,49 a 2,12	0,98
Escore multimarcadores	2,50	1,22 a 5,15	0,01

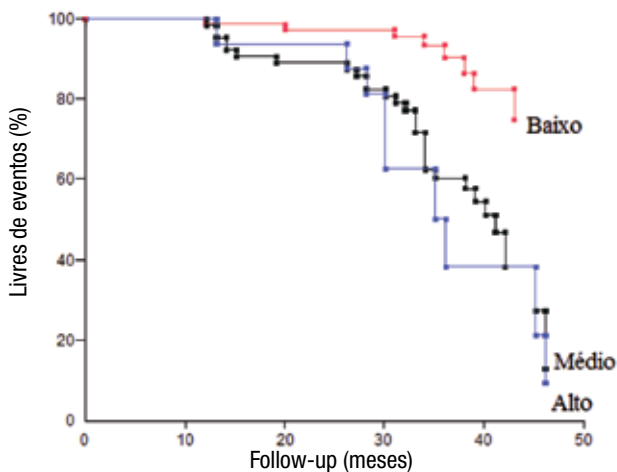
e mortalidade nos doentes com insuficiência cardíaca. O reconhecimento desses pacientes é importante, pois, além de identificar indivíduos de risco, abre uma oportunidade de se tentar influenciar na evolução, através da correção da

anemia<sup>11</sup>. Estes pacientes são vistos com risco aumentado de sofrerem maior comprometimento cardiovascular. Além disso, as concentrações de Hb que não são prejudiciais para pessoas saudáveis podem ser realmente prejudiciais em

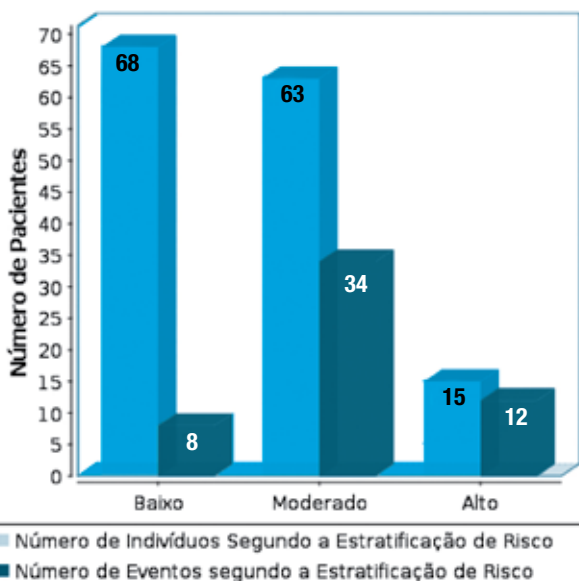




**Figura 1.** Curva de sobrevivência de pacientes segundo estágio de risco e a evolução conforme desfecho primário.



**Figura 2.** Curva de sobrevivência de pacientes segundo estágio de risco e a evolução conforme desfecho secundário. Análise de Kaplan-Meier na insuficiência cardíaca crônica estratificada em três estágios baseado em um escore multimarcadores. Os pacientes de alto risco possuem risco maior de eventos cardiovasculares e óbitos de origem cardiovascular quando comparados com o baixo risco.



**Figura 3.** Número de pacientes de acordo com as etapas do risco e do número de eventos em cada fase.

indivíduos com IC<sup>12,13</sup>.

A interação entre o sódio sérico e o prognóstico à longo prazo demonstram que o sistema renina-angiotensina exerce efeito deletério sobre a sobrevivência de pacientes com IC crônica, efeito este que pode ser antagonizado pelos inibidores da enzima conversora de angiotensina II<sup>14</sup>. De acordo com a estratificação de risco em nosso estudo, conforme a gradação do risco, os níveis de sódio reduzem.

Observa-se uma associação negativa e significativa entre o AU e eventos cardiovasculares, influenciando a classificação quanto aos estágios de risco. Em nossa amostra os pacientes com eventos cardiovasculares apresentaram níveis elevados de AU em relação àqueles sem eventos. Isso pode ser justificado a partir de estudos epidemiológicos que têm mostrado, recentemente, que a AU pode ser um fator de risco para doenças cardiovasculares e marcador de prognóstico para a mortalidade em pacientes com IC pré-existente. Algumas evidências sugerem que o AU pode exercer um efeito negativo sobre a DCV, estimulando a inflamação, que está claramente envolvida na patogênese de doenças cardiovasculares<sup>15,16</sup>. Em relação a hiperuricemia, ao mesmo tempo são encontrados condições de hipoxemia global e relação com defeitos circulatórios periféricos, como na doença pulmonar obstrutiva crônica, hipóxia neonatal e cardiopatias congênitas cianóticas. Assim também é encontrado em pacientes com IC que é observada uma limitação do fluxo sanguíneo máximo nas extremidades. Isto é explicado pela associação da ativação da xantina-oxidase a injúria por reperfusão<sup>17</sup>.

Os níveis de *HDL* normais são associados a pacientes livres de eventos. A relação inversa entre a concentração de colesterol *HDL* e a incidência de doença coronariana é um fenômeno bem documentado<sup>18</sup>. Isso, então facilita à longo prazo o desenvolvimento de IC. Não foi considerado aqui o fato de o *HDL* ser uma lipoproteína heterogênea e assim feita de diferentes subfrações-*HDL*. O papel benéfico das estatinas na IC pode ser explicado por seus efeitos antiinflamatórios, que corrigem a disfunção endotelial causada pelo perfil inflamatório sistêmico da IC, o qual pode contribuir para o aumento do tônus vasomotor. As estatinas na IC reduzem a ativação adrenérgica generalizada e melhoram a atividade do sistema parassimpático. As estatinas exercem efeito normalizando a função autonômica e o efluxo simpático<sup>19</sup>.

O motivo pelo qual a disfunção renal está associada o pior prognóstico na IC ainda não é plenamente claro. De acordo com Mc Cullough e col.<sup>20</sup>, os resultados encontrados até o momento têm sido atribuídos a IC avançada, número de comorbidades e terapêutica aplicada. Também é especulado que pacientes com disfunção renal estão em maior risco de toxicidade pelas drogas utilizadas no tratamento da IC e não obtêm os mesmos benefícios na terapêutica. Em nossa amostra os níveis de creatinina ( $p=0,006$ ) e o clearance de creatinina ( $p=0,04$ ) obtiveram diferenças significativas quando comparados os pacientes com e sem a presença de eventos cardiovasculares, influenciando na pontuação do escore multimarcadores.

Ao analisar diferenças entre a pontuação no uso de escore

multimarcadores entre pacientes com FEVE reduzida, observamos que os eventos cardiovasculares aumentam conforme o avanço da pontuação no escore. Torna-se importante a utilização deste método prognóstico devido à ecocardiografia possuir uma variação na interpretação interobservadores. Desta forma, este o uso de um escore com marcadores de baixo custo torna-se um método de simples de avaliação prognóstica de pacientes ambulatoriais com IC<sup>21</sup>.

Reconhecemos que outros biomarcadores não testados neste estudo, como troponina, peptídeo natriurético tipo B e seus fragmentos N-terminal, cistatina C<sup>22</sup>, marcadores de atividade inflamatória<sup>23</sup> e estresse oxidativo<sup>24</sup> são importantes. Entretanto, na presente análise, selecionaram-se seis biomarcadores com base em estudos experimentais e clínicos prévios, visando redução de custos na produção de um escore. Levou-se em consideração o fato de serem de fácil obtenção, baixo custo e poder na definição do manejo clínico dos portadores de IC.

## Conclusões

Nossos achados sugerem que um escore multimarcadores de baixo custo tem utilidade para assistir os clínicos na predição do prognóstico de pacientes com IC crônica, visto a disponibilidade dos itens utilizados no escore. São necessários maiores estudos para confirmação deste tipo de abordagem aos pacientes com IC crônica, podendo assim criar programas específicos que permitam melhor assistência aos grupos de maior risco.

## Referências bibliográficas

1. Barretto ACP, Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca. Índices ainda alarmantes. *Arq Bras Cardiol* 2008;91(5):335-341.
2. Pena FM, Carreira MAMQ, Faria CAC, Modenesi RF, Barcelos AF, Piraciaba MCT. Sintomas depressivos e hospitalizações por insuficiência cardíaca: prevalência, preditores e mortalidade. *Insuf Card* 2010;5(4):178-184.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, Murray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
4. Pena FM, Soares JS, Paiva BTC, Piraciaba MCT, Marins RM, Barcelos AF, et al. Sociodemographic factor and depressive symptoms in hospitalized patients with heart failure. *Exp Clin Cardiol* 2010;15(2):e29-e32.
5. Richards AM. What we expect from biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009;5:463-470.
6. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:331-335.
7. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Hetzer D, Ponikowski P, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-1997.
8. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens* 2001;8:383-92.
9. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJG, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27(10):1174-1181.
10. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:556-562.
11. Sales ALF, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(3):237-40.
12. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiffner D, Hess OM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002;86(1):115-21.
13. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004;10(1):S1-S4.
14. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, Kox WJ, Stevenson JC, Coats AJS. Relation between serum uric acid and lower limb flow in patients with chronic heart failure. *Heart* 1997;78:39-43.
15. Lee H and Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:257-267.
16. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;21:1685-1695.
17. Festa A, Haffner SM. Inflammation and cardiovascular disease in patients with diabetes: lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation* 2005;11:2414-2415.
18. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Nadeau A, Couillard C, et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res* 2001;42:2007-2014.
19. Miname MH, Santos RD, Forti N, Diamant J. O uso de estatinas é benéfico para pacientes com insuficiência cardíaca? *Arq Bras Cardiol* 2007;88(5):e127-e131.
20. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the "spoiler" for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:725-728.
21. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takahashi T, Okuyama H, Takabatake N, et al. A combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure. *Circ J* 2005;69:922-7.
22. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Takabatake N, Okuyama H, Fukui A, et al. Cystatin C is a novel predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2005;11:595-601.
23. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008;155:75-81.
24. Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Shishido T, Takahashi H, et al. High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure. *J Card Fail* 2007;13:199-206.