



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Síndrome Cardiorrenal tipo I: O impacto da doença cardíaca aguda na incidência da lesão renal aguda na Unidade de Cuidados Intensivos

Maria João Resende Teixeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dra. Catarina Cecília Reis Santos
Co-orientador: Dr. Ricardo Tjeng

Covilhã, abril de 2017

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer o apoio dos meus orientadores, Doutora Catarina Santos e Doutor Ricardo Tjeng, que tornaram possível o desenvolvimento deste trabalho de investigação.

Gostaria também de agradecer às entidades e serviços que contribuíram para a realização deste projeto, nomeadamente ao Conselho de Administração, Comissão de Ética para a Saúde e Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB).

Quero agradecer aos meus familiares e amigos por terem contribuído para o meu crescimento enquanto estudante de medicina e, principalmente, como pessoa.

Por fim, um agradecimento muito especial ao meu namorado, Miguel Teixeira, por todo o apoio e carinho nestes últimos 5 anos e em particular na realização deste trabalho.

Muito obrigado a todos.

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a incidência de Síndrome Cardiorenal tipo 1 nos pacientes que deram entrada com Insuficiência Cardíaca Aguda na Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Cova da Beira e, ainda, determinar o impacto de fatores demográficos, clínicos e analíticos no prognóstico vital e renal destes doentes.

Métodos: Estudo observacional e analítico de cohorts retrospectivas. Analisaram-se os processos clínicos dos doentes admitidos por Insuficiência Cardíaca Aguda na Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Cova da Beira entre Dezembro de 2013 e Maio de 2016 de acordo com os registos disponíveis no SClinic e Clinisoft. Considerou-se que um paciente tinha Síndrome Cardiorenal tipo 1 quando apresentava Insuficiência Cardíaca Aguda e creatinina superior à creatinina basal em pelo menos 0,3mg/dl e/ou uma elevação de pelo menos 50% no valor da creatinina relativamente à admissão, num período de 48h. Os dados foram analisados estatisticamente com os programas SPSS, xlstat e Spotfire.

Resultados: Foram analisados os processos clínicos de 63 doentes. A incidência de Síndrome Cardiorenal tipo 1 foi 46,0% (29/63), sendo que 58,6% (17/29) dos doentes com Síndrome Cardiorenal tipo 1 são do sexo masculino e 34,5% (10/29) recuperaram a função renal ainda durante o internamento. Verificou-se que 55,6% dos doentes (35/63) tinham diagnóstico prévio de Insuficiência Cardíaca Congestiva Crónica e 61,9% (39/63) Hipertensão Arterial. 42,9% (27/63) foram admitidos por Síndrome Coronário Agudo. O tempo médio de internamento para os doentes sem Síndrome Cardiorenal tipo 1 foi de $2,9 \pm 2,3$ dias e para os doentes com Síndrome Cardiorenal tipo 1 foi de $3,3 \pm 3,5$ dias ($p\text{-value}=0,986$). A taxa de mortalidade durante a permanência na Unidade de Cuidados Intensivos para os doentes com Síndrome Cardiorenal tipo 1 foi 41,4% (12/29). Comparativamente, o valor médio de SAPS II em doentes com e sem Síndrome Cardiorenal tipo 1 foi de 53,0 (risco de mortalidade 53,0%) e 40,8 (risco de mortalidade 26,5%), respetivamente, ($p\text{-value}=0,005$).

Conclusões: A Incidência de Síndrome Cardiorenal tipo 1 encontrada neste estudo é comparável à descrita na literatura e está associada a maior morbi-mortalidade nos doentes internados em Unidade de Cuidados Intensivos. A maioria dos doentes desenvolveu Síndrome Cardiorenal tipo 1 previamente à admissão na Unidade de Cuidados Intensivos e 34,5% destes recuperaram a função renal ainda durante o internamento em Unidade de Cuidados Intensivos. A principal causa de Insuficiência Cardíaca Aguda nesta amostra foi o Síndrome Coronário Agudo. Por outro lado, variáveis tais como a idade, género ou antecedentes patológicos não revelaram ter um impacto significativo na incidência de Síndrome Cardiorenal tipo 1, apesar da maioria dos doentes admitidos por Insuficiência Cardíaca Aguda apresentar antecedentes de Insuficiência Cardíaca Crónica e Hipertensão Arterial.

Palavras-chave

Lesão Renal Aguda, Insuficiência Cardíaca Aguda, Síndrome Cardiorrenal, Creatinina, Mortalidade.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the incidence of Cardiorenal Syndrome type 1 amongst patients admitted with Acute Cardiac Dysfunction in the Intensive Care Unit of Centro Hospitalar Cova da Beira. Furthermore, we wanted to assess the impact of demographic, clinical and analytical factors on the vital and renal prognostic of these patients.

Methods: Observational and analytics study of retrospective cohorts. The medical records of all patients admitted with Acute Cardiac Dysfunction in Intensive Care Unit of Centro Hospitalar Cova da Beira between December 2013 and May 2016, were analyzed according to the records available on SClinic e Clinisoft. In this study, Cardiorenal Syndrome type 1 was considered when patients showed Acute Cardiac Dysfunction and, simultaneously, an increase of serum creatinine equal to or above 0,3mg/dl and/or an increase in serum creatinine of more than or equal to 50% within 48h after admission. The dataset was statistically analyzed using SPSS, xlstat and Spotfire tools.

Results: The clinical processes of 63 patients were analyzed. The incidence of Cardiorenal Syndrome type 1 was 46,0% (29/63), 58,6% (17/29) of the patients with Cardiorenal Syndrome type 1 were males and 34,5% (10/29) recovered renal function during the stay in Intensive Care Unit. It was observed that 55,6% (35/63) had previous diagnostic of chronic cardiac dysfunction and 61,9% (39/63) Arterial Hypertension. 42,9 % (27/63) were admitted with acute coronary syndrome. The average internment time for patients without Cardiorenal Syndrome type 1 was $2,9 \pm 2,3$ days while for patients with Cardiorenal Syndrome type 1 it was $3,3 \pm 3,5$ days. The mortality rate during the stay in Intensive Care Unit for patients with Cardiorenal Syndrome type 1 was 41,4%. Analogously, the average value of SAPS II for patients with or without Cardiorenal Syndrome type 1 was significantly different: 53,0 (mortality risk of 53,0%) and 40,8 (mortality risk of 26,5%), respectively.

Conclusions: The incidence of type 1 found in our study is similar to those found on the literature and it is associated with higher morbi-mortality in patients with type 1. The majority of the patients with Cardiorenal Syndrome developed the syndrome before the admission in Intensive Care Unit and 34,5% recovered the renal function during the stay. The principal etiology of Acute Cardiac Dysfunction was Acute Coronary Syndrome. On the other hand, we observed that variables like age, gender or pathological antecedents doesn't seem to have impact on the incidence of Cardiorenal Syndrome, although the majority of the patients had previously Chronic Cardiac Dysfunction and Arterial Hypertension.

Keywords

Acute kidney Injury, Acute Cardiac Dysfunction, Cardiorrenal Syndrome, Creatinine, Mortality.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	v
Abstract.....	vii
Keywords	viii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução	17
1.1 Hipóteses a testar.....	18
1.2 Objetivos do estudo	18
2. Metodologia.....	19
2.1 Tipo de estudo.....	19
2.2 Recolha de dados	19
2.3 Tratamento estatístico dos dados.....	20
3. Resultados.....	22
3.1 Epidemiologia.....	22
3.2 Tipo de ICA.....	25
3.3 Antecedentes	25
3.4 Medicação Habitual.....	26
3.5 Exames Complementares de Diagnóstico	26
4. Discussão	29
4.1 Limitações do estudo.....	30
4.2 Pontos fortes do estudo.....	31
5. Conclusões	32
6. Bibliografia.....	33
Anexos	35

Lista de Figuras

Figura 1 - Histograma da distribuição de idades por género	23
Figura 2 - Box plot da variável idade em função de dois grupos, com SCR1 e sem SCR1	23
Figura 3 - Histograma da distribuição de IMC.....	24
Figura 4 - Representação gráfica do número de óbitos e de doentes que melhoraram por grupo (com e sem SCR1).....	24

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Síndrome Cardiorenal.....	17
Tabela 2 - Estudo de frequência, risco relativo, intervalo de confiança e significância estatística para os dados epidemiológicos	22
Tabela 3 - Estudo de frequência, risco relativo e significância estatística para os tipos de ICA	25
Tabela 4 - Estudo de frequência, risco relativo e significância estatística para os antecedentes	25
Tabela 5 - Estudo de frequência, risco relativo e significância estatística para a medicação habitual.....	26
Tabela 6 - Estudo de frequência, intervalo de confiança e significância estatística para os exames complementares de diagnóstico	27
Tabela 7 - Estudo de frequência de doentes com valores de fração de ejeção inferiores a 60%	28

Lista de Acrónimos

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DM	Diabetes Mellitus
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EAP	Edema Agudo do Pulmão
FA	Fibrilação Auricular
F.Ej.	Fracção de Ejeção
Hb	Hemoglobina
HTA	Hipertensão Arterial
ICA	Insuficiência Cardíaca Aguda
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	Índice de Massa Corporal
INR	Razão Normalizada Internacional
LRA	Lesão Renal Aguda
PCR	Polymerase Chain Reaction
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SCR	Síndrome Cardiorrenal
SCR1	Síndrome Cardiorrenal tipo 1
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences®
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UBI	Universidade da Beira Interior
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

1. Introdução

A insuficiência cardíaca é definida como uma síndrome clínica produzida por qualquer disfunção cardíaca funcional ou estrutural e constitui, atualmente, um dos principais problemas de saúde pública, tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento.^(1, 2) É uma das doenças de maior mortalidade e mais prevalentes a nível mundial (2-3%), valor que aumenta drasticamente no grupo dos 70 - 80 anos, atingindo 10-20% da população.^(2, 3)

Verifica-se ainda que, tipicamente, durante a hospitalização por insuficiência cardíaca, a função renal piora em cerca de 20-30% dos doentes.^(2, 4, 5) Esta diminuição súbita da função renal caracteriza a Lesão Renal Aguda (LRA) que resulta na retenção de produtos azotados e outros metabolitos normalmente depurados pelos rins,⁽⁶⁾ podendo variar desde assintomática com alterações transitórias da taxa de filtração glomerular (TFG) até uma rápida deterioração da função renal com oligúria e/ou anúria.

A lesão renal aguda (LRA) está associada a um aumento acentuado do risco de morte entre os pacientes hospitalizados,⁽⁶⁾ sendo considerada uma complicação séria e comum entre os pacientes internados em unidades de cuidados intensivos.^(7, 8) A incidência de LRA tem aumentado nos últimos anos, sendo já superior à incidência anual de Acidente Vascular Cerebral (AVC).⁽⁶⁾

As disfunções cardíaca e renal podem agravar-se mutuamente por múltiplos mecanismos, dos quais se destacam a sobrecarga de fluidos, o aumento da pressão venosa central, a hipoperfusão, a ativação neurohormonal e inflamatória ou o tratamento concomitante.⁽⁹⁾ É esta interação bidirecional patológica que define o Síndrome Cardiorrenal (SCR).⁽¹⁰⁾ Na literatura, estão descritos 5 tipos diferentes de SCR, tal como se apresenta na Tabela 1, sendo que neste trabalho nos iremos focar no tipo 1, o qual se caracteriza por uma rápida diminuição da função cardíaca com consequente lesão renal aguda.^(4, 10-12)

Tabela 1 - Tipos de Síndrome Cardiorrenal e breve descrição do respetivo mecanismo.⁽¹⁰⁾

Tipo	Nome	Mecanismo
1	Síndrome Cardiorrenal Aguda	Disfunção cardíaca aguda complicada com Lesão Renal Aguda
2	Síndrome Cardiorrenal Crónica	Disfunção cardíaca crónica complicada com disfunção renal crónica.
3	Síndrome Renocardiaca Aguda	Lesão Renal Aguda complicada com disfunção cardíaca aguda
4	Síndrome Renocardiaca Crónica	Doença Renal Crónica com complicada com disfunção cardíaca
5	Síndrome Cardiorrenal secundária	Disfunção cardíaca e renal secundárias a patologia sistémica

Neste sentido, o estudo clínico aprofundado desta temática apresenta uma especial relevância para a caracterização da situação na região da Beira Interior. O objetivo deste trabalho é avaliar a incidência de SCR1 nos pacientes que deram entrada com Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Pretende-se, ainda, avaliar o impacto de fatores demográficos, comorbilidades, medicação prévia e alguns valores laboratoriais no prognóstico vital e renal destes doentes.

1.1 Hipóteses a testar

Hipótese primária

- Os doentes com ICA têm maior risco de desenvolver SCR1.

Hipóteses secundárias

- O choque cardiogénico é a principal causa de SCR1.
- A idade é um fator de risco para SCR1.
- A IC prévia é um fator de risco para SCR1.
- Doentes internados em UCI por SCR1 têm maior morbi-mortalidade.

1.2 Objetivos do estudo

Objetivos primários

- Relacionar ICA e LRA.
- Descrever a associação entre a etiologia de ICA (ICC descompensada, choque cardiogénico, Edema Agudo do Pulmão ou SCA) e o risco de SCR1.
- Avaliar as correlações entre SCR1, tempo de internamento, mortalidade, valor de APACHE e SAPS II.

Objetivos secundários

- Analisar os valores de índice de massa corporal, de acordo com o género e idade.
- Analisar a correlação entre SCR1 e IMC, género e idade.
- Analisar a correlação entre o tempo de internamento e SCR1.
- Analisar a correlação entre SCR1 e antecedentes de ICC, HTA, Diabetes, Dislipidémia, EAM e FA.
- Verificar se existe correlação entre SCR1 e o uso de medicação habitual.
- Analisar a correlação entre SCR1 e valores de Hemoglobina, Hematócrito.
- Analisar a correlação entre SCR1 e marcadores de função cardíaca (Pro BNP e fração de ejeção)
- Analisar a correlação entre SCR1 e marcadores de sépsis (PCR, Lactato).

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Para a realização desta dissertação foram analisados os processos clínicos de todos os pacientes que deram entrada com diagnóstico de ICA na UCI do CHCB, entre dezembro de 2013 e maio 2016, de acordo com os registos disponíveis no SCLinic e Clinisoft. Este trabalho é, portanto, um estudo unicêntrico observacional e analítico de *cohorts* retrospectivas.

A ICA foi definida segundo as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia⁽¹³⁾ e a LRA segundo os critérios da Acute Injury Network.⁽¹⁴⁾ De acordo com estas referências definiu-se SCR1 como a presença concomitante de insuficiência cardíaca aguda e um valor de creatinina superior ao valor da creatinina basal em, pelo menos, 0,3mg/dL e/ou o seu aumento em, pelo menos, 50% num período de 48h.

2.2 Recolha de dados

Utilizaram-se como critérios de inclusão para este estudo os pacientes com uma idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico de ICA e internamento na UCI do CHCB. Foram excluídos os pacientes com creatinina basal superior a 1,5mg/dl e outras potenciais causas de LRA, tais como diagnóstico de doença renal crónica, sépsis grave e choque séptico.

Foram analisados um total de 302 processos clínicos, dos quais 63 cumpriam os critérios de inclusão e exclusão, previamente definidos, tendo sido utilizados como base de estudo para o presente trabalho. Destes 63 doentes, 29 apresentavam LRA à admissão ou desenvolveram LRA durante o internamento tendo, por isso, sido classificados como SCR1. Os restantes 34 doentes com ICA que não desenvolveram LRA foram igualmente analisados e considerados grupo de controlo.

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Conselho de Administração, pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Diretor de Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Cova da Beira.

A colheita de dados foi organizada em tabela pré-definida e as variáveis utilizadas neste estudo foram as seguintes:

- Dados epidemiológicos: género, idade, peso, altura, índice de massa corporal;
- Antecedentes pessoais: ICC, HTA, diabetes, dislipidémia, EAM, FA, Flutter;

- Medicação habitual: IBP, IECA/ARA, diuréticos, betabloqueadores, ACC, anticoagulantes, antiagregantes, nitratos, digitálicos, estatinas, AINES, antidiabéticos orais, insulina;
- Tipo de ICA: ICC descompensada, choque cardiogénico, edema agudo do pulmão, SCA;
- Exames complementares de diagnóstico: Ureia; creatinina basal, creatinina à entrada, creatina à saída, Na⁺, K⁺, HCO₃⁻, Hemoglobina, Hematócrito, Leucócitos, Plaquetas, PCR, INR, APTT, Lactato, Glicose, Pro BNP, Diurese 24h, Fração de Ejeção; frequência cardíaca, tensão arterial sistólica e diastólica;
- Outros dados: tempo de internamento, nº de óbitos, APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) e SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*).

O valor de creatinina foi aferido segundo o método de Jaffe modificado.⁽¹⁵⁾ O APACHE II e o SAPSII são índices de gravidade e prognóstico aferidos através da idade, variáveis analíticas, comorbilidades e motivo de admissão. Ambos os índices são calculados com base nas variáveis aferidas nas primeiras 24 horas do internamento. O SAPS II varia entre 0 a 163 e o APACHE de 0 a 71 sendo estes proporcionais à severidade clínica.^(16, 17)

Os dados clínicos, os sinais vitais e os resultados dos exames complementares de diagnóstico dizem respeito à admissão em UCI, excetuando-se o valor de Creatinina de saída que corresponde ao último valor aferido no internamento em UCI e o valor da Creatinina basal que corresponde a um valor de creatinina aferido pelo laboratório do hospital pelo menos um mês antes do internamento em UCI.

2.3 Tratamento estatístico dos dados

O tratamento estatístico dos dados foi processado com recurso ao software Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS) v.22.0 e xlstat para Excel, utilizando-se o programa Spotfire para representações gráficas.

Para a análise dos resultados, começou por utilizar-se a estatística descritiva de variância multifatorial que permite sumarizar dados utilizando gráficos e princípios simples de estatística, tais como a análise exploratória das variáveis contínuas através de média aritmética, desvio padrão, valores mínimos e máximos, moda e mediana e a análise de frequências das variáveis categóricas. Posteriormente, utilizaram-se métodos de exploração e validação estatística que permitem validar ou rejeitar as hipóteses formuladas, tendo em conta a amostra utilizada neste estudo e os correspondentes erros associados (e.g., teste t, ANOVA, testes de correlação, Qui-quadrado). O teste t de Student foi utilizado para testar as hipóteses formuladas quando as variáveis seguem uma distribuição normal, tendo-se considerado um nível de significância de 95% para amostras independentes, ou intervalo de

probabilidade de 95% para cada uma das variáveis consideradas (e.g., influência da idade nos sub-grupos com e sem SCR1). Por outro lado, utilizou-se o teste de correlação de Pearson para avaliar a correlação e o grau de significância entre pares de variáveis contínuas. O resultado destes testes de correlação (r) varia entre -1 e 1, sendo que as variáveis podem ser diretamente ($r > 0$) ou inversamente proporcionais ($r < 0$) e que quanto maior $|r|$, mais forte será a correlação entre elas. Relativamente às variáveis qualitativas (variáveis categóricas) utilizaram-se tanto o teste de Fisher, para se obter informação sobre a relação de independência das variáveis, como o teste do Qui-Quadrado, para uma comparação entre as frequências observadas e as frequências esperadas (sendo estas estimadas). A hipótese nula dos testes de independência considera que as variáveis em análise são independentes. Assim, se o p -value calculado for superior ao valor definido para o nível de significância (considerou-se neste estudo que $\alpha=5\%$, isto é um nível de significância igual a 95%), pode-se afirmar que não existem evidências estatisticamente significativas das diferenças entre os valores observados e os valores esperados (normalmente entre as médias de cada variável).^(18, 19) No entanto, é de referir que na análise dos resultados deste trabalho se teve em consideração vários parâmetros estatísticos (e não apenas um), bem como a natureza do problema em estudo para se chegar às respetivas conclusões.

3. Resultados

3.1 Epidemiologia

Relativamente à análise das características gerais da amostra total correspondente aos 63 processos clínicos selecionados verificou-se uma incidência de SCR1 de 46,0% (29/63). A amostra apresenta igual distribuição entre o número de doentes do sexo masculino e feminino (50,8%/49,2%, respetivamente). No entanto, observou-se que o sexo masculino é prevalente nos doentes com SCR1 (55,2%), não sendo, contudo, esta diferença estatisticamente significativa ($p\text{-value} = 0,371$). Os resultados dos dados epidemiológicos apresentam-se na tabela 2.

Tabela 2 - Estudo de frequência, risco relativo, intervalo de confiança e significância estatística para os dados epidemiológicos.

Variável	Todos n = 63	Com SCR1 n = 29 (46%)	Sem SCR1 n = 34 (54%)	Risco relativo	Intervalo de confiança (95%)	<i>p</i> <i>value</i> (95%)
Género masculino	32 (50,8%)	16 (55,2%)	16 (47,1%)	1,19	-	0,371
Género feminino	31 (49,2%)	13 (44,8%)	18 (52,9%)	0,84	-	-
Idade, anos	73,1 ± 12,3	75,2 ± 9,7	71,4 ± 13,9	-	70,0-76,2	0,232
Peso, Kg	71,3 ± 18,3	71,3 ± 19,0	71,4 ± 18,0	-	66,6-76,0	0,980
Altura, cm	162,3 ± 7,6	162,4 ± 7,6	162,3 ± 6,7	-	160,3-164,2	0,960
IMC, Kg/m ²	27,0 ± 6,5	27,0 ± 7,6	27,0 ± 5,7	-	25,3-28,7	0,986
Dias de internamento	3,1 ± 2,9	3,2 ± 3,5	2,9 ± 2,3	-	2,3-3,8	0,655
Óbitos	16 (25,4%)	12 (41,4%)	4 (11,8%)	2,07	-	0,020
APACHE	14,8 ± 9,0	19,8 ± 10,7	10,9 ± 4,5	-	12,4-17,2	0,0001
SAPSII	46,1 ± 16,7	53,1 ± 18,7	40,8 ± 13,0	-	41,5-50,5	0,005

A amostra utilizada neste estudo apresenta uma distribuição normal relativamente à idade ($p\text{-value} = 0,468$ obtido no teste de Kolmogorov-Smirnov), verificando-se uma maior frequência entre os 70 e os 90 anos, conforme se pode observar na figura 1. Observa-se, ainda, uma média de idades significativamente superior nos doentes do sexo feminino (76,2 ± 9,9 anos), comparativamente com a registada para os doentes masculinos (70,0 ± 13,7 anos, $p\text{-value} = 0,047$). Globalmente, nos doentes com SCR1 a média de idades é de 75,2 ± 9,7 anos, sendo este valor ligeiramente superior à idade média dos doentes sem SCR1 (71,4 ± 13,9). No entanto, este último, apresenta uma maior variabilidade e esta diferença não se verificou estatisticamente significativa ($p\text{-value} = 0,232$, vide figura 2).

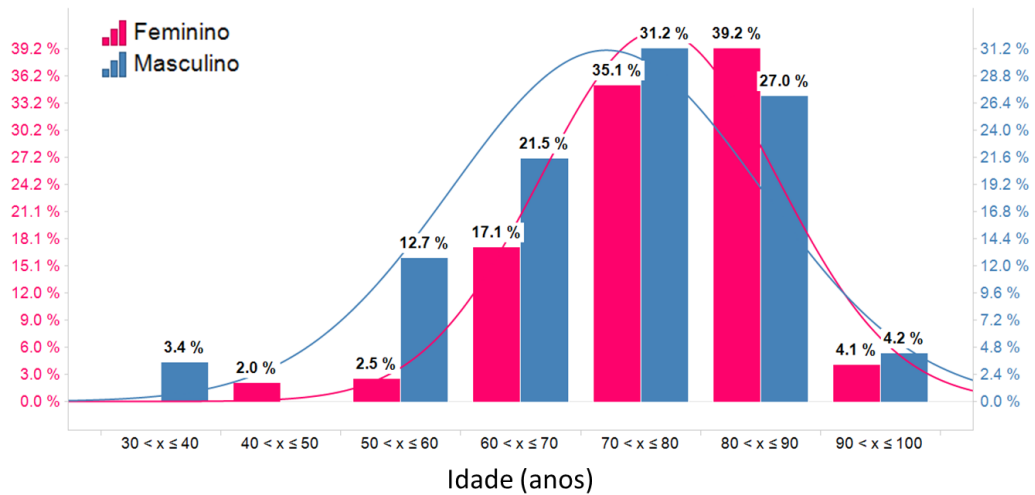


Figura 1 - Histograma da distribuição de idades por género.

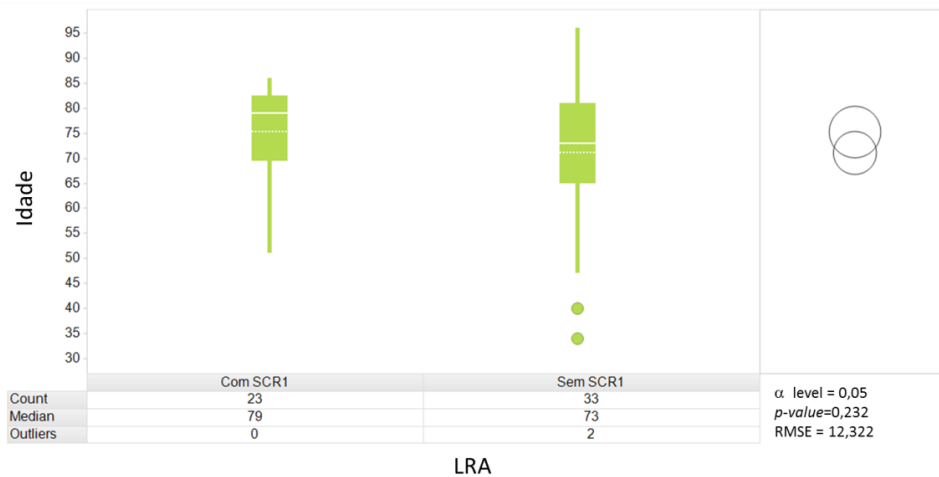


Figura 2 - Box plot da variável idade em função de dois grupos, com SCR1 e sem SCR1.

Na figura 2 apresentam-se os valores de mediana (linha branca), média (linha tracejada) e quartis da variável idade para cada um dos grupos, tendo-se identificado dois outliers. Verifica-se, ainda, que a diferença entre medianas e médias de idades entre os dois grupos não é significativamente diferente para um intervalo de confiança de 95% (e.g., os círculos de confiança encontram-se sobrepostos e o p -value = 0.232).

Relativamente à distribuição dos valores de IMC entre os doentes com e sem SCR1 não se observaram diferenças significativas e seguem uma distribuição normal conforme se apresenta na figura 3 (p -value = 0,205 para o IMC obtido no teste de Kolmogorov-Smirnov).

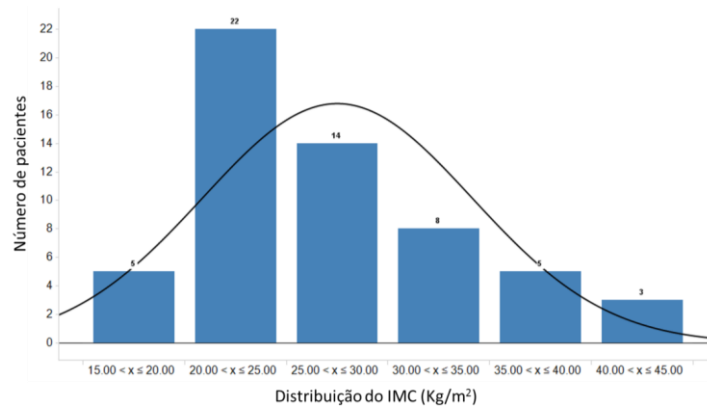


Figura 3 - Histograma da distribuição de IMC.

Relativamente ao tempo médio de internamento, verificou-se que para os doentes sem SCR1 este foi correspondente a $2,9 \pm 2,3$ dias, ao passo que para os doentes com SCR1 foi ligeiramente superior, $3,3 \pm 3,5$ dias. No entanto, a análise estatística revelou não existir uma diferença significativa entre o tempo de internamento e a presença de SCR1 ($p\text{-value}=0,655$, vide tabela 2).

É de realçar que neste estudo se verificou que a taxa de mortalidade apresenta um risco relativo elevado (2.07) e que as variáveis taxa de mortalidade, valor médio de SAPS II e valor médio de APACHE são significativamente diferentes entre os doentes com SCR1 e sem SCR1, $p\text{-value}=0,020$, $p\text{-value}=0,005$ e $p\text{-value} < 0,001$, respetivamente (vide tabela 2 e figura 4).

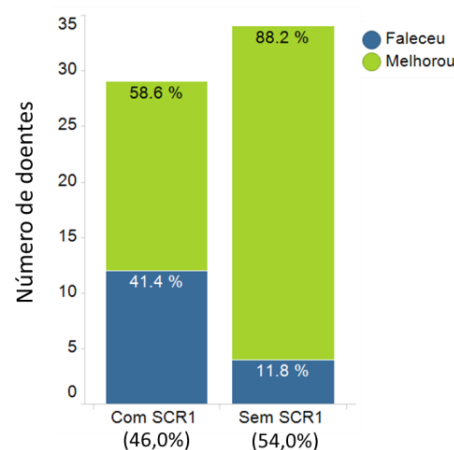


Figura 4 - Representação gráfica do número de óbitos e de doentes que melhoraram por grupo (com e sem SCR1).

3.2 Tipo de ICA

Os tipos de ICA que apresentam maior correlação com SCR1 foram o Choque Cardiogénico e o Edema Agudo do Pulmão, com risco relativo de 1,32 e 1,22, respetivamente (vide tabela 3). Verificou-se que 42,9% (27/63) dos doentes admitidos por ICA apresentavam SCA e, destes, 10 desenvolveram SCR1. De referir que existem cerca de 12 doentes com mais do que uma causa de ICA em simultâneo, contudo apenas 6 deles desenvolveram SCR1.

Tabela 3 - Estudo de frequência, risco relativo e significância estatística para os tipos de ICA.

Tipo de ICA	Todos n = 63	Com SCR1 n = 29 (46%)	Sem SCR1 n = 34 (54%)	Risco relativo	p value (95%)
IC descompensada	19 (30,2%)	9 (31,0%)	10 (29,4%)	1,04	0,914
Edema agudo do pulmão	15 (23,8%)	8 (27,6%)	7 (20,6%)	1,22	0,567
Shock cardiogénico	16 (25,4%)	9 (31,0%)	7 (20,6%)	1,32	0,447
Síndrome Coronário Agudo	27 (42,9%)	10 (34,5%)	17 (50,0%)	0,70	0,801

3.3 Antecedentes

A maioria dos doentes admitidos por ICA, incluídos neste estudo, tinham já antecedentes de ICC (55,6%) e HTA (61,9%). Cerca de um terço destes apresentava antecedentes de Dislipidémia (34,9%) e Diabetes (31,7%), 15 doentes tinham FA (23,8%), 10 doentes Valvulopatias (15,9%), 9 doentes EAM (14,3%) e 3 doentes (4,8%) com antecedentes de AVC registados. A análise mais detalhada destes valores apresenta-se na tabela 4.

Tabela 4 - Estudo de frequência, risco relativo e significância estatística para os antecedentes patológicos.

Antecedentes	Todos n = 63	Com SCR1 n = 29 (46%)	Sem SCR1 n = 34 (54%)	Risco relativo	p value (95%)
ICC	35 (55,6%)	16 (55,2%)	19 (55,9%)	0,98	0,974
HTA	39 (61,9%)	18 (62,1%)	21 (61,8%)	1,01	0,987
AVC	3 (4,8%)	1 (3,4%)	2 (5,9%)	0,71	0,178
Diabetes	20 (31,7%)	8 (27,6%)	12 (35,3%)	0,82	0,734
Deslipidemia	22 (34,9%)	9 (31,0%)	13 (38,2%)	0,84	0,807
Valvulopatias	10 (15,9%)	6 (20,7%)	4 (11,8%)	1,38	0,202
EAM	9 (14,3%)	4 (13,8%)	5 (14,7%)	0,96	0,903
Fibrilhação Auricular	15 (23,8%)	8 (27,6%)	7 (20,6%)	1,22	0,567

3.4 Medicação Habitual

Relativamente à medicação habitual observou-se que a utilização de IECA/ARA e Diuréticos corresponde às medicações mais frequentes na amostra de doentes deste estudo, apresentando igual distribuição por doentes com e sem SCR1. Verifica-se, ainda, que o risco relativo calculado para esta amostra é mais elevado no caso dos Nitratos, ACC e Digitálicos.

Tabela 5 - Estudo de frequência, risco relativo e significância estatística para a medicação habitual.

Medicação habitual	Todos n = 63	Com SCR1 n = 29 (46%)	Sem SCR1 n = 34 (54%)	Risco relativo	<i>p value</i> (95%)
IBP	28 (44,4%)	13 (44,8%)	15 (44,1%)	1,02	0,974
IECA_ARA	33 (52,4%)	16 (55,2%)	17 (50,0%)	1,12	0,996
Diurético	32 (50,8%)	15 (51,7%)	17 (50,0%)	1,04	0,983
β-bloqueadores	19 (30,2%)	9 (31,0%)	10 (29,4%)	1,04	0,914
ACC	17 (27,0%)	10 (34,5%)	7 (20,6%)	1,42	0,363
Anticoagulantes orais	17 (27,0%)	7 (24,1%)	10 (29,4%)	0,86	0,751
Antiagregantes	26 (41,3%)	12 (41,4%)	14 (41,2%)	1,00	0,977
Nitratos	13 (20,6%)	8 (27,6%)	5 (14,7%)	1,47	0,195
Digitálicos	5 (7,9%)	3 (10,3%)	2 (5,9%)	1,34	0,151
Estatinas	24 (38,1%)	9 (31,0%)	15 (44,1%)	0,73	0,718
AINES	7 (11,1%)	1 (3,4%)	6 (17,6%)	0,29	0,0002
Antidiabéticos	12 (19,0%)	4 (13,8%)	8 (23,5%)	0,68	0,273
Insulina	6 (9,5%)	3 (10,3%)	3 (8,8%)	1,10	0,679

3.5 Exames Complementares de Diagnóstico

É possível verificar que os valores de ureia são estatisticamente superiores (p -value=0,006) nos doentes com SCR1 ($81,7 \pm 57,3$) relativamente aos doentes sem SCR1 ($51,6 \pm 20,1$), no entanto estes valores apresentam grande variabilidade.

Relativamente aos valores de HCO_3^- , observa-se que os doentes com SCR1 apresentam um valor médio de 22,3 mEq/L e um desvio padrão de 8,7, o que indica uma grande dispersão destes valores. Os valores médios de PCR são semelhantes entre os doentes com ($6,1 \pm 8,1$ mg/L) e sem SCR1 ($5,3 \pm 8,3$ mg/L). Os valores médios de lactato são superiores nos doentes com SCR1 ($32,2 \pm 35,0$) relativamente aos valores médios nos doentes sem SCR1 ($19,8 \pm 14,1$), embora os primeiros apresentem um desvio padrão bastante elevado e os valores médios não sejam significativamente diferentes para um intervalo de confiança de 95% (p -value=0,08). De igual forma, os valores de glicose são superiores nos doentes com SCR1, embora não se verifique uma diferença significativa dado a variância dos resultados. Uma análise detalhada

dos resultados relativos aos exames complementares de diagnóstico apresentam-se na tabela 6.

Tabela 6 - Estudo de frequência, intervalo de confiança e significância estatística para os exames complementares de diagnóstico.

Exames complementares de diagnóstico	Todos n = 63	Com SCR1 n = 29 (46%)	Sem SCR1 n = 34 (54%)	Intervalo de confiança (95%)	p- value (95%)
Ureia, mg/dL	65,4 ± 43,9	81,7 ± 57,3	51,6 ± 20,1	54,62-76,27	0,006
Creat. Basal, mg/dL	0,95 ± 0,27	1,01 ± 0,25	0,91 ± 0,29	0,1-1,1	0,293
Creatinina, mg/dL	1,32 ± 0,67	1,70 ± 0,81	1,00 ± 0,25	1,2-1,5	<0,001
Creat. saída, mg/dL	1,22 ± 0,61	1,54 ± 0,74	0,97 ± 0,30	0,9-1,4	0,005
Na ⁺ , mEq/L	138,8 ± 5,0	138,2 ± 5,7	139,2 ± 4,4	137,5-140,0	0,423
K ⁺ , mEq/L	4,3 ± 0,8	4,5 ± 1,0	4,2 ± 0,6	4,1-4,5	0,132
HCO ₃ ⁻ , mEq/L	24,1 ± 7,7	22,3 ± 8,7	25,9 ± 6,1	22,1-26,1	0,082
Hemoglobina, mg/dL	12,2 ± 2,7	11,9 ± 3,2	12,5 ± 2,1	11,6-12,9	0,401
Hematócrito, %	37,0 ± 8,0	36,3 ± 9,9	37,7 ± 5,9	35,0-39,0	0,513
Leucócitos, 10 ⁹ /L	12,5 ± 6,0	11,8 ± 5,7	13,0 ± 6,3	10,9-13,9	0,427
Plaquetas, 10 ⁹ /L	202 ± 93	170 ± 65	229 ± 106	179-225	0,012
PCR, mg/L	5,7 ± 8,1	6,1 ± 8,1	5,3 ± 8,3	3,6-7,7	0,720
INR	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,4	1,2-1,5	0,302
APTT, s	32,2 ± 9,3	34,2 ± 12,3	30,5 ± 5,3	29,8-34,5	0,122
Lactato, mg/dL	26,1 ± 27,3	32,2 ± 35,0	19,8 ± 14,1	19,0-33,2	0,088
Glicose, mg/dL	185,2 ± 91,1	199,6 ± 100,2	172,5 ± 81,7	162,5-207,8	0,244
Fração de ejeção, %	49,8 ± 16,2 104	52,5 ± 16,4	47,5 ± 16,0	45,5-54,2	0,266
Diurese, mL/24h	1612 ± 173	1504 ± 1008	1698 ± 1081	1333-1890	0,504
PRO BNP	12361 ± 6	18022 ± 24108	8346 ± 10487	4868-15726	0,082
Freq. cardíaca, bpm	83,9 ± 26,1	82,8 ± 26,4	84,8 ± 26,2	77,23-90,53	0,775
Sistólica, mmHg	120,5 ± 40,6	108,5 ± 42,0	130,6 ± 37,1	110,13-130,85	0,036
Diastólica, mmHg	68,8 ± 24,0	61,0 ± 21,2	75,3 ± 24,5	62,85-74,88	0,022

Observou-se, ainda, uma frequência cardíaca semelhante, sem diferenças significativas entre os doentes com e sem SCR1. Por outro lado, os doentes com SCR1 têm valores médios de TA sistólica e diastólica inferiores aos valores médios dos doentes sem SCR1, sendo esta diferença estatisticamente significativa (*p-value* = 0,036 e *p-value* = 0,022, respetivamente).

Relativamente à fração de ejeção, não foi possível obter o seu valor para alguns dos doentes incluídos neste estudo. Entre os doentes com valor de fração de ejeção aferido, 56% dos doentes com SCR1 e 75% dos doentes sem SCR1 apresentavam fração de ejeção inferior a 60%, tal como se apresenta na tabela 7.

Tabela 7 - Estudo de frequência de doentes com valores de fração de ejeção inferiores a 60%

	Todos n = 63	Com SCR1 n = 29 (46%)	Sem SCR1 n = 34 (54%)
Fração de ejeção < 60%	60,6%	56,0%	75,0%

Por fim, é, ainda, de referir que se observaram correlações relevantes entre as seguintes variáveis: SAPS II e Lactato ($r=0,571$, $p\text{-value}<0.0001$), SAPS II e Creatinina de saída ($r=0,595$, $p\text{-value}<0,0001$) e entre APACHE e creatinina de saída ($r=0,547$, $p\text{-value}=0.024$) (vide apêndice, tabela A2, para mais informações).

4. Discussão

A incidência de SCR1 encontrada neste estudo foi de 46,0% (29/63), o que está em linha de comparação com a literatura.^(5, 20)

A taxa de mortalidade durante a permanência na UCI para os doentes sem SCR1 foi de 11,8%, enquanto que nos doentes com SCR1 foi de 41,4%. Assim, podemos afirmar que há uma correlação positiva e significativa entre SCR1 e taxa de mortalidade para a amostra deste estudo ($p\text{-value} = 0,020$ e risco relativo = 2.07). Acrescenta-se que o valor médio de SAPS II em doentes com e sem SCR1 foi de $53,1 \pm 18,7$ (risco de mortalidade 53,0%) e $40,8 \pm 13,0$ (risco de mortalidade 26,5%), respetivamente.⁽¹⁷⁾ O valor médio do APACHE foi de $19,8 \pm 10,7$ nos doentes com SCR1 e $10,9 \pm 4,5$ nos doentes sem SRC1. O facto destas escalas de gravidade apresentarem valores médios estatisticamente mais elevados nos doentes com SCR1 ($p\text{-value}=0,005$ e $<0,0001$, respetivamente) é indicador da maior morbi-mortalidade associada a presença de SCR1.

No que diz respeito aos valores médios de creatinina prévia à admissão na UCI observou-se que estes são semelhantes entre os doentes com e sem SCR1, ao passo que os valores médios de creatinina à entrada na UCI são significativamente superiores ($p\text{-value}<0,0001$) nos doentes com SCR1 ($1,70 \pm 0,81$ mg/dL) comparativamente com os doentes sem SCR1 ($1,00 \pm 0,25$ mg/dL). Tais factos podem indicar que a maioria dos doentes desenvolveu SCR1 previamente à admissão na UCI, sendo que dos 29 doentes deste estudo que desenvolveram SCR1 verificou-se que 34,5% (10/29) recuperaram a função renal ainda durante o internamento em UCI. A prevalência de recuperação da função renal durante o internamento varia consideravelmente nos estudos existentes na literatura científica, provavelmente devido à dificuldade de definir claramente a recuperação da função renal.⁽²¹⁻²³⁾ Contudo, o valor médio de creatinina de saída é superior nos doentes com SCR1, uma vez que a maioria dos doentes não recuperou completamente a função renal durante o período de internamento em UCI.

Por outro lado, os doentes com SCR1 têm valores médios de TA sistólica e diastólica inferiores aos valores médios dos doentes sem SCR1, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p\text{-value} = 0,036$ e $p\text{-value} = 0,022$, respetivamente). Estes dados demonstram a importância da perfusão renal e dos mecanismos de auto-regulação para manter uma taxa de filtração glomerular constante. Quando estão comprometidos, por exemplo, por choque cardiogénico com redução significativa da PA, aumenta muito o risco de LRA.

Verifica-se, também, que o valor médio de fração de ejeção é semelhante nos dois grupos, $52,5\% \pm 16,4\%$ para os doentes com SCR1 e $47,5\% \pm 16,0\%$ para os doentes sem SRC1 ($p\text{-value}=0,266$) (vide tabela 6). Seria expectável que os doentes com SCR1 tivessem valores de

fração de ejeção mais baixos, todavia, o facto da amostra utilizada neste estudo ter um dimensão reduzida pode ter contribuído para um enviesamento dos resultados.

A principal etiologia de ICA nesta amostra foi o SCA, embora o Choque Cardiogénico tenha sido a etiologia de ICA com risco relativo mais elevado (1,32). Contudo, entre os doentes com SCR1 a frequência dos vários tipos de ICA é bastante semelhante e, também, não se registou uma diferença estatisticamente significativa entre os doentes com e sem SCR1 (vide tabela 3). De referir, ainda, que para o risco de SCR1 a etiologia subjacente pareça ser mais relevante do que propriamente o conjunto de várias patologias que também podem concorrer para ICA

Verifica-se uma correlação positiva entre SCR1 e antecedentes de valvulopatias (risco relativo de 1,38) ou FA (risco relativo de 1,22), embora estes valores não sejam estatisticamente significativos (*p-value* de 0,202 e 0,567, respetivamente). Os restantes antecedentes averiguados apresentam um risco relativo inferior a 1,0 e não se verificaram outras correlações significativas na análise estatística. Por conseguinte, verificou-se que a presença destes antecedentes não apresenta um impacto significativo no surgimento do SCR1, tendo em conta a amostra deste estudo.

Verifica-se um maior risco relativo entre os utilizadores de AAC (risco relativo=1,42), Nitratos (risco relativo=1,47) e Digitálicos (risco relativo=1,34) relativamente aos pacientes com SCR1, embora tais diferenças não sejam estatisticamente significativas (vide tabela 6). No entanto, esta relação poderá estar mais associada à comorbilidade que justifica esta medicação habitual do que aos possíveis efeitos secundários destes fármacos.

Por outro lado, entre os 7 doentes deste estudo que utilizam AINES como medicação habitual, verificou-se que apenas 1 deles desenvolveu SCR1, uma frequência estatisticamente inferior aos doentes sem SCR1 (*p-value*=0,0002). Tal facto, poderia ser indicador que os AINES teriam um efeito protetor ao desenvolvimento de SCR1, contrariamente ao expectável, o que poderá dever-se a um enviesamento da amostra utilizada no estudo.

Por fim, verificou-se que valores elevados de glicose podem ser fator de risco para SCR1: esta diferença pode ser explicada pela coexistência de DM não controlada e lesão renal subjacente agravada pelo episódio de disfunção cardíaca aguda.

4.1 Limitações do estudo

Uma vez que se trata de um estudo retrospectivo, não foi possível confirmar todas as informações recolhidas, completar os dados em falta ou validar a causalidade das correlações encontradas na amostra.

4.2 Pontos fortes do estudo

A recolha de dados foi realizada na sua totalidade por um único autor, sendo cada processo clínico analisado detalhadamente.

Por outro lado, os dados relativos a várias temáticas analisadas neste estudo são, ainda, escassos na literatura nacional, pelo que este trabalho se constitui como uma mais-valia.

5. Conclusões

A incidência de SCR1 encontrada neste estudo é comparável à descrita na literatura e está associada a maior morbi-mortalidade nos doentes internados em UCI. A maioria dos doentes desenvolveu SCR1 previamente à admissão na UCI e 34,5% destes recuperaram a função renal ainda durante o internamento em UCI. Verificou-se, também, que a principal causa de ICA foi o SCA. Por outro lado, variáveis como a idade, género ou antecedentes patológicos não revelaram impacto significativo na incidência de SCR1, apesar da maioria dos doentes admitidos por ICA apresentar antecedentes de ICC e HTA.

Por fim, a nível de trabalho futuro, parece-me que seria bastante interessante a realização de um estudo a nível nacional, prospetivo, multicêntrico, com uma amostra significativamente maior e implementação de um tempo de seguimento longo, que poderá inferir, com maior rigor, a influência específica de cada variável sobre o SCR1.

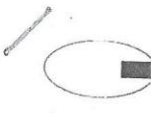
6. Bibliografia

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
2. Preza PM, Hurtado A, Armas V, Carcamo CP. [Cardiorenal syndrome type 1 in the intensive coronary care unit of the Hospital Nacional Arzobispo Loayza]. *Arch Cardiol Mex*. 2015;85(3):176-87.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, 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 Heart J*. 2008;29(19):2388-442.
4. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure--Bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol*. 2011;57(1):8-17.
5. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1031-42.
6. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19 ed. New York: McGraw-Hill Education / Medical; April 8, 2015.
7. Wijewickrama ES, Ratnayake GM, Wikramaratne C, Sheriff R, Rajapakse S. Incidences and clinical outcomes of acute kidney injury in ICU: a prospective observational study in Sri Lanka. *BMC Res Notes*. 2014;7:305.
8. Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Crit Care*. 2007;11(4):149.
9. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2135-42.
10. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.
11. Clementi A, Virzi GM, Brocca A, de Cal M, Pastori S, Clementi M, et al. Advances in the pathogenesis of cardiorenal syndrome type 3. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:148082.
12. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6(2):116-28.
13. Acute and Chronic Heart Failure ESC Clinical Practice Guidelines [Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>].
14. Acute Kidney Injury Network [Available from: <http://www.akinet.org/>].

15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
16. Henriques C. Mortalidade nos Idosos numa Unidade de Cuidados Intensivos: A idade não explica tudo! : Escola Sup. Tecnologia e Gestão, Instituto Politécnico de Viseu e CMUC; 2012.
17. António Vaz Carneiro, Margarida Ivo, José Girão, Pádua Fd, Lopes MG. Sistemas de prognóstico em cuidados intensivos: Princípios gerais, desenvolvimento e aplicações clínicas. *Acta Médica Portuguesa*. 1993;6:87-93.
18. Ross SM. Introduction to probability and statistics for engineers and scientists. 2nd ed: Harcourt Academic Press San Diego; 2000.
19. Spriestersbach A, Röhrig B, Prel J-Bd, Gerhold-Ay A, Blettner M. Descriptive Statistics: The Specification of Statistical Measures and Their Presentation in Tables and Graphs. Part 7 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(36):578-83.
20. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1406-16.
21. Gaiao SM, Gomes AA, Paiva JA. Prognostics factors for mortality and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(1):70-7.
22. Network VNARFT, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7-20.
23. Investigators RRTS, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627-38.

Anexos

Anexo 1 – Autorização do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira



Centro Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.

<p>Parecer:</p>	<p>Despacho:</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: 0.8em;"> <p>Centro Hospitalar Cova da Beira Presença em reunião de C.A. Em 12.5.2016 Despacho <i>[assinatura]</i></p> <p>Presidente do C.A. Director Clínico Dr. João Alves <i>[assinatura]</i></p> <p>Vogal do C.A. Dr. Vítor Manuel Mendes da Silva <i>[assinatura]</i></p> <p>Vogal do C.A. Dr.ª Maria J. Jesus Tereza Marques <i>[assinatura]</i></p> <p>Entregue para o Ent. José José Carvalho Romalho <i>[assinatura]</i></p> </div>	
<p>ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 18/2016 - "Cardiorenal syndrome type 1: the impact of acute cardiac disease in the incidence of acute kidney injury in the intensive care unit".</p>	
<p>PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração</p>	<p>N.º 37/GII</p>
<p>DE: Gabinete de Investigação e Inovação</p>	<p>Data 02/05/2016</p>
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Maria João Resende Teixeira, aluna de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Cardiorenal syndrome type 1: the impact of acute cardiac disease in the incidence of acute kidney injury in the intensive care unit", a realizar na Unidade de Cuidados Intensivos deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer nº 25/2016, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p style="text-align: center;"><i>[assinatura]</i> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>	

Tabela A1 - Análise estatística pormenorizada das variáveis em estudo para a amostra total.

Variável	Sub-grupos	Mínimo	Máximo	Mediana	Média aritmética	Média geométrica	Desvio padrão	Intervalo confiança (bottom-95% - upper-95%-)		Quartil Q1	Quartil Q3
Idade	Total	34	96	74	73,1	71,9	12,3	70,1	76,2	67,3	82,0
	Com SCR1	51	92	78	75,2	74,5	9,7	71,6	78,8	69,8	82,3
	Sem SCR1	34	96	73	71,4	69,8	13,9	66,7	76,1	65,3	81,8
Peso	Total	40	125	68	71,3	69,1	18,3	66,7	75,9	60,0	80,0
	Com SCR1	40	120	68	71,3	68,9	19,0	64,2	78,3	59,0	81,3
	Sem SCR1	42	125	70	71,4	69,3	18,0	65,2	77,5	60,0	79,0
Altura	Total	147	176	163	162,3	162,1	7,6	160,4	164,3	158,0	168,0
	Com SCR1	147	176	165	162,4	162,2	8,8	158,9	165,9	154,5	168,5
	Sem SCR1	150	175	163	162,3	162,1	6,7	160,0	164,6	160,0	165,0
IMC	Total	16,2	44,4	25,5	27,0	26,3	6,5	25,3	28,7	22,2	30,1
	Com SCR1	17,8	44,4	24,3	27,0	26,1	7,7	24,0	30,1	22,2	28,9
	Sem SCR1	16,2	40,8	26,4	27,0	26,4	5,7	25,1	28,9	23,0	30,1
Dias de internamento	Total	0	16	3	3,1	0,0	2,9	2,4	3,8	1,0	4,0
	Com SCR1	0	16	3	3,2	0,0	3,5	2,0	4,5	1,0	4,0
	Sem SCR1	0	12	3	2,9	0,0	2,3	2,1	3,7	1,3	4,0
Frequência cardíaca	Total	29	144	85	83,9	79,3	26,1	77,2	90,5	67,0	100,0
	Com SCR1	29	138	85	82,8	77,9	26,4	72,9	92,8	69,0	100,0
	Sem SCR1	39	144	86	84,8	80,6	26,2	75,7	93,8	67,0	98,5
Sistólica	Total	30	198	118	120,5	112,8	40,6	110,1	130,9	89,0	150,5
	Com SCR1	30	190	100	108,5	100,0	42,0	92,7	124,3	83,0	139,5
	Sem SCR1	47	198	131	130,6	124,9	37,1	117,8	143,5	104,3	158,3
Diastólica	Total	23	148	64	68,8	64,8	24,0	62,7	74,9	54,0	84,0
	Com SCR1	23	106	62	61,0	57,3	21,3	53,0	69,1	48,0	70,5
	Sem SCR1	41	148	71	75,3	71,8	24,5	66,8	83,8	59,5	84,0
Ureia	Total	14	296	58	65,4	56,0	43,9	54,6	76,3	39,5	75,0
	Com SCR1	18	296	66	81,7	67,9	57,3	60,8	102,5	48,0	92,0
	Sem SCR1	14	96	52	51,6	47,6	20,1	44,9	58,4	35,8	62,0
Creatinina	Total	0,5	5,2	1,1	1,3	1,2	0,7	1,2	1,5	1,0	1,5
	Com SCR1	0,9	5,2	1,5	1,7	1,6	0,8	1,4	2,0	1,3	1,8
	Sem SCR1	0,5	1,7	1,1	1,0	1,0	0,3	0,9	1,1	0,9	1,1
APACHE	Total	2,0	45,0	12,0	14,8	12,4	9,0	12,4	17,2	10,0	17,0
	Com SCR1	3,0	45,0	16,5	19,8	16,8	10,7	15,5	24,0	12,0	29,0
	Sem SCR1	2,0	19,0	10,5	10,9	9,7	4,5	9,3	12,5	8,3	14,0
SAPSII	Total	8,0	110,0	43,0	46,1	42,7	16,7	41,7	50,4	37,8	57,0
	Com SCR1	19,0	110,0	54,0	53,1	50,0	18,7	45,7	60,6	43,0	62,5
	Sem SCR1	8,0	62,0	41,0	40,8	37,8	13,0	36,2	45,3	35,5	47,0
Na ⁺	Total	118,6	154,7	139,2	138,8	138,7	5,0	137,5	140,0	136,4	140,9
	Com SCR1	118,6	146,7	139,4	138,2	138,1	5,7	136,1	140,3	136,9	141,1
	Sem SCR1	130,0	154,7	138,8	139,2	139,2	4,4	137,8	140,7	136,3	140,0
K ⁺	Total	2,9	7,0	4,2	4,3	4,3	0,8	4,1	4,5	3,8	4,7
	Com SCR1	2,9	7,0	4,3	4,5	4,4	1,0	4,2	4,9	3,9	5,2
	Sem SCR1	3,2	6,0	4,2	4,2	4,2	0,6	4,0	4,4	3,8	4,4
HCO ₃ ⁻	Total	5,4	47,0	23,5	24,1	22,8	7,7	22,1	26,1	19,6	27,9
	Com SCR1	5,4	43,8	21,0	22,3	20,6	8,7	19,2	25,5	15,7	25,7
	Sem SCR1	12,6	47,0	25,0	25,9	25,2	6,1	23,6	28,1	22,2	28,5
Hb	Total	4,6	17,9	12,7	12,2	11,9	2,7	11,6	12,9	10,3	13,9
	Com SCR1	4,6	17,9	11,9	11,9	11,4	3,2	10,7	13,1	10,2	14,1
	Sem SCR1	7,3	16,2	12,8	12,5	12,3	2,1	11,8	13,2	11,2	13,9
Hematócrito	Total	15,1	53,0	38,9	37,0	36,1	8,0	35,0	39,0	31,3	42,0
	Com SCR1	15,1	53,0	38,1	36,3	34,8	9,9	32,7	39,9	30,0	43,0
	Sem SCR1	22,9	49,1	39,3	37,7	37,2	5,9	35,7	39,7	34,0	41,7

(continuação)

Variável	Sub-grupos	Mínimo	Máximo	Mediana	Média aritmética	Média geométrica	Desvio padrão	Intervalo confiança (bottom-95% - upper-95%-)		Quartil Q1	Quartil Q3
Leucócitos (10 ⁶)	Total	1170	28700	11500	12447	10991	6005	10964	13930	8500	14600
	Com SCR1	3400	24600	11300	11790	10408	5720	9708	13871	6800	15000
	Sem SCR1	1170	28700	11600	13008	11515	6267	10901	15115	9150	14050
Plaquetas (10 ⁹)	Total	12,3	573,0	199,0	202,4	176,2	93,8	179,2	225,6	136,0	246,0
	Com SCR1	12,3	278,0	181,0	170,6	148,8	65,4	146,8	194,4	128,0	212,0
	Sem SCR1	19,3	573,0	214,5	229,6	203,5	106,0	193,9	265,2	158,2	269,5
PCR	Total	0	35,7	2,5	5,7	2,0	8,1	3,6	7,7	0,6	6,5
	Com SCR1	0,4	35,7	2,6	6,1	2,8	8,1	3,1	9,0	1,1	6,2
	Sem SCR1	0	34,1	1,6	5,3	1,4	8,3	2,5	8,1	0,3	6,6
INR	Total	0,9	3,8	1,2	1,4	1,3	0,6	1,2	1,5	1,0	1,6
	Com SCR1	0,9	3,8	1,2	1,5	1,4	0,7	1,2	1,7	1,0	1,6
	Sem SCR1	0,9	2,3	1,1	1,3	1,3	0,4	1,2	1,5	1,0	1,5
APTT	Total	18,4	66,3	30,8	32,2	31,1	9,3	29,8	34,5	26,7	34,1
	Com SCR1	18,4	66,3	30,8	34,2	32,5	12,3	29,6	38,7	26,9	35,4
	Sem SCR1	20,3	40,4	30,8	30,5	30,0	5,3	28,7	32,3	25,8	34,0
Lactato	Total	4	135	17	26,1	18,3	27,3	19,0	33,2	11,0	30,0
	Com SCR1	4	135	17	32,2	20,8	35,0	19,5	44,9	11,0	36,0
	Sem SCR1	5	55	16	19,8	16,0	14,1	14,6	25,1	9,0	24,0
Glicose	Total	86	468	152	185,2	167,3	91,1	162,5	207,8	116,5	224,5
	Com SCR1	86	468	162	199,6	179,1	100,2	163,2	236,1	127,0	251,0
	Sem SCR1	96	386	135	172,5	157,6	81,7	144,6	200,3	115,0	212,0
Fração Ejeção	Total	20	82	49	49,8	47,0	16,2	45,5	54,2	36,0	63,0
	Com SCR1	24	82	49	52,5	49,8	16,4	46,1	58,9	43,0	65,0
	Sem SCR1	20	76	49	47,5	44,7	16,0	41,6	53,4	33,8	59,3
Diurese	Total	10	4240	1633	1611,8	1055,8	1043,9	1333	1890	763	2430
	Com SCR1	10	3240	1585	1504,4	805,6	1007,5	1101	1907	660	2353
	Sem SCR1	200	4240	1633	1697,7	1310,9	1081,3	1311	2085	788	2430

Tabela A2 - Matriz de proximidade para todas as variáveis contínuas utilizadas neste estudo (coeficiente de correlação de Pearson). Correlações binárias marcadas a verde para os casos com um coeficiente de correlação superior a 0,700 (em valor absoluto) e a amarelo para um coeficiente de correlação compreendido entre 0,500 e 0,700 (em valor absoluto). Os valores em negrito em amarelo são diferentes de 0 com um nível de significância $\alpha=0,05$.

Variáveis	Idade	Peso	Altura	IMC	Dias de internamento	Frequência cardíaca	Sistólica	Diastólica	Ureia	Creatinina	Creat. saída	TFG	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃	Hb	Hematócrito	leucócitos	Plaquetas	PCR	INR	APTT	Lactato	Glicose	Frac_Elec	Durese	APACHE	SAPSII	
Idade	1																												
Peso	-0,238	1																											
Altura	0,135	0,440	1																										
IMC	0,088	0,081	0,081	1																									
Dias de internamento	-0,283	0,135	0,135	0,111	1																								
Frequência cardíaca	-0,323	0,210	0,211	0,163	-0,078	1																							
Sistólica	0,050	0,181	-0,099	0,231	-0,062	0,129	1																						
Diastólica	-0,042	0,236	-0,074	0,276	-0,049	0,282	0,804	1																					
Ureia	0,129	0,049	0,049	0,021	-0,084	0,051	0,774	0,738	1																				
Creatinina	0,020	-0,004	0,010	-0,014	-0,084	-0,056	-0,344	-0,286	0,774	1																			
Creatinina saída	0,255	-0,088	0,035	-0,092	0,061	0,070	-0,299	-0,357	0,530	0,738	1																		
TFG	-0,405	0,016	0,221	-0,086	-0,070	0,052	-0,176	-0,277	-0,570	-0,602	-0,595	1																	
Na ⁺	0,093	0,112	0,130	0,054	0,200	0,138	0,228	0,280	0,138	-0,277	0,037	0,035	1																
K ⁺	-0,052	0,153	-0,011	0,145	0,047	0,138	-0,096	0,005	0,281	0,446	-0,023	-0,245	-0,201	1															
HCO ₃	0,097	0,176	-0,085	0,271	0,095	0,097	0,408	0,397	-0,201	-0,349	-0,314	0,233	0,226	-0,160	1														
Hb	-0,106	0,309	0,213	0,246	-0,258	0,194	0,202	0,232	-0,230	-0,203	-0,197	0,289	0,020	0,072	0,171	1													
Hematócrito	-0,072	0,324	0,208	0,262	-0,254	0,220	0,238	0,214	-0,216	-0,203	-0,195	0,227	0,060	0,146	0,159	0,982	1												
leucócitos	-0,086	-0,010	0,018	-0,058	-0,180	0,095	0,043	-0,083	-0,043	-0,098	0,174	0,010	-0,009	0,183	-0,084	0,148	0,206	1											
Plaquetas	-0,050	0,135	0,146	0,093	0,080	0,071	-0,087	0,071	0,148	0,050	0,142	0,137	0,023	0,100	0,198	0,198	0,251	0,267	1										
PCR	-0,050	0,135	0,146	0,093	0,080	0,071	-0,087	0,071	0,148	0,050	0,142	0,137	0,023	0,100	0,198	0,198	0,251	0,267	0,198	1									
INR	0,019	-0,028	-0,145	0,019	0,033	-0,114	-0,193	-0,130	0,165	0,171	0,034	-0,130	0,019	0,230	-0,043	-0,028	-0,103	-0,057	-0,107	-0,059	1								
APTT	-0,065	-0,209	-0,038	-0,277	-0,001	-0,236	-0,283	-0,260	0,093	0,208	0,175	-0,179	-0,276	0,016	-0,289	-0,222	-0,700	-0,031	-0,068	0,059	0,317	1							
Lactato	-0,001	-0,103	-0,058	-0,124	-0,260	0,099	-0,359	-0,309	0,062	0,215	0,572	-0,243	0,103	0,084	-0,553	-0,156	-0,121	0,193	-0,157	-0,220	0,151	0,143	1						
Glicose	0,208	-0,087	-0,191	-0,045	0,094	-0,031	-0,093	-0,134	0,178	0,145	0,564	-0,322	-0,155	0,113	-0,355	-0,038	0,021	0,204	-0,027	-0,100	-0,105	-0,091	0,539	1					
Frac_Elec	0,066	-0,089	0,085	-0,119	0,094	-0,032	-0,018	-0,027	-0,018	0,072	0,003	-0,078	0,035	0,003	0,013	-0,353	-0,345	-0,071	-0,138	0,033	-0,015	0,083	0,010	-0,184	1				
Durese	-0,113	0,271	0,146	0,251	-0,129	0,118	0,260	0,156	0,016	-0,175	-0,230	0,055	-0,093	-0,119	0,229	0,066	0,063	-0,050	0,214	0,041	-0,168	0,050	-0,276	-0,277	-0,117	1			
APACHE	0,321	0,053	-0,045	0,064	0,283	0,027	-0,119	-0,145	0,377	0,597	0,547	-0,473	0,140	0,117	-0,109	-0,238	-0,202	0,058	-0,267	-0,050	0,361	0,234	0,245	0,222	-0,120	-0,117	1		
SAPSII	0,370	-0,134	-0,013	-0,139	0,042	-0,019	-0,403	-0,303	0,308	0,381	0,595	-0,490	0,081	0,182	-0,383	-0,151	-0,077	0,372	-0,137	-0,017	0,265	0,132	0,571	0,312	0,143	-0,350	0,649	1	