



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

FERNANDA MACEDO DE OLIVEIRA NEVES

**SYNDECAN -1 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA:
ASSOCIAÇÃO COM A FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE**

FORTALEZA
2014

FERNANDA MACEDO DE OLIVEIRA NEVES

**SYNDECAN -1 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA:
ASSOCIAÇÃO COM A FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.

FORTALEZA-CE

2014

FERNANDA MACEDO DE OLIVEIRA NEVES

**SYNDECAN -1 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA:
ASSOCIAÇÃO COM A FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a Dr^a Alice Maria Costa Martins
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Sandra Nívea Falcão
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

AGRADECIMENTOS

À DEUS, que iluminou meu caminho durante esta caminhada e pelas oportunidades que sempre tem me proporcionado.

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa, pessoas fundamentais para desenvolvimento deste estudo.

Ao professor e orientador Alexandre Braga Libório por seu apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos e por sua confiança em meu trabalho e potencial.

Agradeço também ao meu esposo Anselmo por sua paciência, incentivo e que de forma especial me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldade.

Aos meus filhos Gustavo e Felipe, que embora não tivessem conhecimento disso, mas iluminaram de maneira especial os meus pensamentos me levando a buscar mais conhecimentos.

Ao meu amigo Gdayllon por partilhar momentos de paciência em ensinar toda a análise laboratorial do estudo, me apoiando constantemente nas dificuldades encontradas.

Aos meus amigos: Conceição, Daniela, Francisca que certa forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

À toda a minha família, em especial meus pais, pelo apoio, educação, exemplo de vida, amor e ensinamentos que levarei para o resto de minha vida.

A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho normal”.
(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: Nas últimas décadas, a insuficiência cardíaca (IC) emergiu como um problema de saúde pública mundial. Dados do Ministério da Saúde de 2006 sugerem prevalência de dois milhões de portadores de IC, sendo esta uma das principais causas de hospitalização entre as doenças cardiovasculares no Sistema Único de Saúde. Lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum em pacientes admitidos por IC. Portanto, sabe-se que a diminuição da função renal está associada com o aumento do risco de óbito, hospitalizações e eventos cardiovasculares com importantes implicações socioeconômicas. Apesar da terapia avançada para IC, o prognóstico de pacientes com IC continua reservado. **Objetivo:** Avaliar o biomarcador syndecan-1 na admissão hospitalar em pacientes internados por IC descompensada e a sua associação com lesão renal aguda/crônica. **Metodologia:** Trata-se de um estudo prospectivo observacional com 201 pacientes apresentando IC descompensada no departamento de emergência. O estudo foi realizado em um hospital público, na cidade de Fortaleza/CE entre abril e setembro de 2013. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana Doutor Carlos Alberto Studart Gomes. Os pacientes foram comparados com um grupo controle composto por 15 indivíduos saudáveis. A análise foi realizada em amostras de soro por meio da técnica de imunoenensaio ligado à enzima (ELISA) e pelos ensaios bioquímicos. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 19.0 para Windows. **Resultados:** A idade média foi $64,2 \pm 13,5$ anos e a fração de ejeção (FE) calculada foi de $41,5 \pm 14,4$ no momento da admissão. Considerando todos os pacientes, 80 (39,8 %) tinham doença renal crônica (DRC) e 62 pacientes (37,8 %) desenvolveram ou pioraram da LRA durante a internação. Dos pacientes com DRC, 43 pacientes mantiveram função renal estável durante a internação hospitalar. A média de internação hospitalar foi de $8,7 \pm 4,9$ dias e mortalidade intra-hospitalar foi de 5,5%. Os pacientes IC descompensada tinham syndecan-1 sérico aumentado na admissão hospitalar ($133,7 \pm 95,0$ vs. $18,3 \pm 9,2$, $p < 0,001$) em comparação ao grupo controle. O aumento do nível de syndecan-1 foi observada em pacientes com LRA (média de $248,7 \pm 165,6$ ng/mL). Pacientes com estágio 2/3 de LRA ($n = 13$) apresentaram maior nível syndecan-1 em comparação aos pacientes com estágio 1 de LRA ($n = 63$) - $443,2 \pm 281,1$ vs. $178,9 \pm 100,8$ ng/mL, $p < 0,001$). A curva ROC para a previsão LRA foi 0,741 (IC 95% 0,669-0,812, $p < 0,001$). Os resultados foram ainda melhores quando considerados apenas os graus mais elevados de severidade da LRA (estágio 2/3) – curva ROC 0,840 (IC 95% 0,733-0,948, $p < 0,001$). Na análise uni variada, a concentração de syndecan-1 como variável contínua se correlacionou de forma significativa com a mortalidade hospitalar (OR = 1,046 com 95% CI 1,025-1,067, $p < 0,001$ para cada 10ng/mL). Além disso, nível de syndecan-1 na admissão da emergência teve boa capacidade discriminativa para prever a mortalidade hospitalar (AUC 0,788 IC 95% 0,673-0,903, $p < 0,001$). **Conclusão:** Em pacientes com IC descompensada, syndecan-1 mensurada na pré-admissão hospitalar pode ser considerado como um biomarcador efetivo para predizer a LRA e mortalidade.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Lesão renal aguda, Biomarcador.

ABSTRACT

Introduction: In recent decades, heart failure (HF) has emerged as a global public health problem. The Ministry of Health 2006 suggests prevalence of two million patients with HF, which is a major cause of hospitalization among cardiovascular diseases in the Unified Health System (SUS). Acute kidney injury (AKI) is a common complication in patients admitted for HF. Therefore, it is known that the decrease of renal function is associated with increased risk of death, hospitalization and cardiovascular events with significant social and economic implications. Despite the advanced therapy for HF, the prognosis of patients with HF remains reserved.

Objective: Aim the biomarker syndecan- 1 at hospital admission in patients hospitalized for decompensated heart failure and its association with acute / chronic.

Methodology: This was an observational prospective study of 201 patients with decompensated HF in the emergency department. The study was conducted in a public hospital in the city of Fortaleza/CE between April and September 2013. Was approved by the Ethics Committee in Research of Messejana Hospital Doctor Carlos Alberto Studart Gomes. Patients were compared with a control group of 15 healthy individuals. Analysis was performed on serum samples using the technique of enzyme-linked immunoassay (ELISA) and by biochemical assays. Statistical analysis was performed using SPSS 19.0 for Windows program.

Results: Mean age was 64.2 ± 13.5 years and the ejection fraction (EF) was calculated at $41.5 \pm 14.4\%$ at admission. Considering all patients, 80 (39.8%) had chronic kidney disease (CKD) and 62 patients (37.8%) developed or worsened AKI during hospitalization. Patients with CKD, 43 patients maintained stable renal function during hospitalization. The average hospital stay was 8.7 ± 4.9 days and in-hospital mortality was 5.5%. The decompensated HF patients had increased serum syndecan-1 at admission (133.7 ± 95.0 vs 18.3 ± 9.2 , $p < 0.001$) compared to the control group . The increased level of syndecan-1 was observed in patients with AKI (mean 248.7 ± 165.6 ng/mL). Patients with stage 2/3 AKI (n=13) had higher syndecan - 1 compared to patients with stage 1 AKI (n=63) - 443.2 ± 281.1 vs. 178.9 ± 100.8 ng / mL, $p < 0.001$). The AUROC for AKI prediction was 0.741 (95% CI 0.669 to 0.812, $p < 0.001$). The results were even better when we consider only the highest grades of severity of AKI (stage 2/3) - AUROC 0.840 (95% CI 0.733 to 0.948, $p < 0.001$) in univariate varied, the concentration of syndecan - 1 as a continuous variable correlated significantly with hospital mortality (OR = 1.046 95% CI 1.025 to 1.067, $p < 0.001$ for each 10ng/mL). Moreover, syndecan - 1 level at admission DE had good discriminative ability to predict hospital mortality (AUC 0.788 95% CI 0.673-0.903, $p < 0.001$).

Conclusion: In patients with decompensated HF, syndecan - 1 measured in the pre-hospital admission can be considered as an effective biomarker to predict AKI and mortality.

Keywords: Heart failure, Acute Kidney Injury, Biomarkers

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do glicocálix endotelial e seus componentes	22
Figura 2. Estrutura do syndecan-1	26
Figura 3. Mecanismo syndecan-1 em doenças inflamatórias	27
Figura 4. Critério AKIN para definição e classificação de LRA	33
Figura 5. Princípios e extensão ELISA	36
Figura 6. População do estudo	41
Figura 7. Expressão syndecan-1 nos diferentes grupos	42
Figura 8. Níveis de expressão do syndecan-1 em pacientes com ICC com diferentes funções renais	43
Figura 9. Syndecan-1 como preditor de LRA	44
Figura 10. Syndecan-1 preditor de LRA nos estágios 2/3	45
Figura 11. Syndecan-1 e mortalidade em seis meses	46
Figura 12. Syndecan-1 em relação à mortalidade hospitalar	47
Figura 13. Syndecan-1 como preditor de mortalidade na admissão departamento de emergência.	48

LISTA DE TABELAS

1. Classificação DRC	34
2. Características gerais dos pacientes com ICC	40
3. Syndecan-1 associado à mortalidade hospitalar com ajuste de variáveis	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
SUS	Sistame único de saúde
LRA	Lesão renal aguda
SCR	Síndrome cardio-renal
NYHA	New York Heart Association
BNP	Brain Natriuretic Pepitideo
NT-proBNP	NT – pro Brain Natriuretic Pepitideo
sCr	Creatinina sérica
NO	Óxido nítrico
VCAM1	Molécula de adesão vascular-1
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
ICAM-2	Molécula de adesão intercelular-2
Ang II	Angiotensina II
ET-1	Endoelina 1
ROS	Espécie reativas de oxigênio
AKIN	Acute Kidney Injury Network
KDIGO	Guideline Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
DRC	Doença renal crônica
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
eGFR	Taxa de filtração glomerular
PCR	Proteína C de alta sensibilidade
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assays
ROC	Receiver Operating Characteristic
DP	Desvio padrão
OR	Odds ratio
IC	Intervalo de confiança
FE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DM	Diabetes mellitus

DLP	Dislipidemia
KIM-1	<i>Kidney injury molecule 1</i>
NGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin</i>
IL-18	Interleucina 18
NAG	N-acetil -B-D-glucosaminidase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca	16
1.2 Síndrome Cardiorenal	18
1.3 Estrutura endotelial	20
1.4 Glicocálix	22
1.5 Disfunção endotelial na IC descompensada	23
1.6 Syndecan-1	25
2. OBJETIVOS	28
2.1 Objetivo geral	29
2.2 Objetivo específicos	29
3. METODOLOGIA	30
3.1 Tipo de estudo	31
3.2 Local do estudo	31
3.3 Seleção da amostra	31
3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	31
3.5 Coleta de dados	32
3.6 Avaliação da função renal	33
3.7 Coleta material biológico	34
3.8 Testes Laboratoriais	35
3.9 Aspectos Legais e Éticos	36
3.10 Descarte do material biológico	37
3.11 Análises Estatísticas	37
4. RESULTADOS	39
5. DISCUSSÕES	49
6. CONCLUSÕES	56

REFERÊNCIAS	58
APÊNDICES	66
APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	67
APÊNDICE B- Ficha para Coleta de Dados	69

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) emergiu como um problema de saúde pública mundial (MORAES, et al 2009). A partir de dados epidemiológicos obtidos no *Framingham Heart Study* (KANDEL, 2000), estima-se que, nos Estados Unidos, existam cinco milhões de portadores de ICC, com incidência de aproximadamente 400 mil novos casos por ano. No Brasil, presume-se que o problema tenha a mesma magnitude. Dados do Ministério da Saúde de 2006 sugerem prevalência de dois milhões de portadores de ICC, sendo esta uma das principais causas de hospitalização entre as doenças cardiovasculares no Sistema Único de Saúde (SUS); (GODOY, 2011).

Para Bui; Horwich; Fonarow, (2011), estima-se que 23 milhões de pessoas no mundo têm ICC e que dois milhões de casos novos são diagnosticados anualmente. O aumento na incidência desta patologia está relacionado aos avanços terapêuticos no tratamento do infarto agudo do miocárdio, da hipertensão arterial e mesmo da insuficiência cardíaca, o que ocasiona maior sobrevida e, conseqüentemente, aumento da prevalência e internações hospitalares por essa síndrome, gerando altos custos para países cuja população idosa é crescente (NETO, 2004).

Assim, Nogueira (2010) e Bocchi (2012) no censo de 2010, observaram crescimento da população idosa no Brasil e, portanto, um potencial crescimento de pacientes em risco ou portadores de ICC, ou seja, uma perspectiva de dois milhões de pacientes com ICC, sendo diagnosticados 240 mil casos por ano. As projeções indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente, 30 milhões de pessoas (15% da população total). Isso deve resultar na multiplicação dos casos de ICC e dos gastos com essa síndrome (GUIMARÃES, 2002). Embora a mortalidade hospitalar foi reduzida nas últimas duas décadas, a taxa de mortalidade em 30 dias continua entre 6-10% (BOZKURT; MANN, 2013).

Complicação comum em pacientes internados com ICC descompensada é a lesão renal aguda (LRA), causando aumento do tempo de internação hospitalar, custos e da mortalidade. Muitos estudos tem avaliado os fatores de risco para LRA em pacientes com ICC, além de suas conseqüências (METRA et al., 2008). A ICC

descompensada tem maior mortalidade e internação hospitalar prolongada quando associada a LRA (BARROS et al., 2012). Contudo pouco ainda é conhecido sobre a interação de LRA e ICC descompensada (RONCO; MAISEL, 2010).

Apesar do desenvolvimento de terapias avançadas para insuficiência cardíaca, o prognóstico de pacientes com ICC descompensada ainda continua reservado (LUCIANO, 2012).

1.1 Epidemiologia da ICC

A ICC é uma síndrome clínica progressiva que se desenvolve como uma consequência da disfunção cardíaca (sistólica, diastólica ou mista), e é reconhecida por uma relação de sintomas de intolerância ao esforço, fadiga e sinais de retenção de líquidos produzidos pelas respostas neurohumorais e circulatórias (MCMURRAY et al., 2012). A síndrome pode ocorrer como o resultado final de danos causados por uma série de processos patológicos múltiplos que afetam a estrutura e a função do coração, musculatura esquelética e função renal (LIU; EISEN, 2014).

Os sinais e sintomas da ICC são utilizados classicamente para definir o diagnóstico, orientar o tratamento e avaliar o prognóstico (ALMEIDA JUNIOR et al., 2012). Pode ser definida como uma síndrome complexa caracterizada por falência do coração e incapacidade deste de propiciar suprimento adequado de sangue para atender às necessidades metabólicas dos tecidos na presença de pressões de enchimento normais ou fazê-lo somente com pressões de enchimento elevadas (LINHARES 2010).

O crescimento incessante da ICC nas últimas décadas deve-se ao envelhecimento progressivo da população e ao progresso nos tratamentos (BUI; HORWICH; FONAROW, 2011), em particular da cardiologia em que tem melhorado o prognóstico de patologias que antes eram fatais como infarto extensos e a própria ICC (THIERER, 2007, EMPERADOR et al., 2010).

Apesar dos avanços notáveis na ICC ao longo dos últimos 50 anos, o peso econômico e social imposto por ela continua a subir (BOZKURT; MANN, 2013). O manejo clínico de ICC é complexo e inclui uma avaliação repetida do curso clínico da síndrome e suas comorbidades. Além disso, abrange o tratamento farmacológico

e não farmacológico e dispositivos de diagnóstico precoce de complicações em que uma abordagem coordenada e eficaz faz-se necessário (PETERS-KLIMM et al., 2012).

A ICC descompensada é a razão mais comum para a admissão, e que a maioria dos episódios são em casos prevalentes, que aumentam o risco subsequente de readmissão e morte (GIVERTZ et al., 2013). Uma vez admitidos, 25% dos pacientes são readmitidos em um mês, e até 50% são readmitidos em seis meses. Assim existe a necessidade de prever estratégias para abortar tais ocorrência que poderiam traduzir na sobrevida dos pacientes, reduzindo a mortalidade (BHIMARAJ, 2013).

Visto que a prevalência, incidência e mortalidade por ICC estão aumentando e o investimento de eficácia e de custo podem variar de acordo com a tecnologia adaptada e o sistema em vigor para lidar com as informações do paciente, ainda assim o prognóstico permanece precário (ROGER et al., 2012). As taxas brutas de mortalidade globais para ICC estão melhorando, a mortalidade ajustada ao risco no primeiro ano seguindo uma hospitalização ICC é de aproximadamente 30%, e a mortalidade global de três anos para ICC permanece a um nível preocupante de 50%, isto somados à pesquisas insuficientes em relação medidas terapêuticos inovadoras o que pode aumentar as estatísticas da epidemia da ICC. (BOZKURT; MANN, 2013).

Logo, a identificação precoce de pacientes em risco de insuficiência cardíaca e diagnóstico rápido dos sintomas de sua descompensação é importante para diminuir a mortalidade, tempo de internação hospitalar e os custos (PATARROYO-APONTE; COLVIN-ADAMS, 2014).

Além dos sinais e sintomatologia característica da ICC é essencial realizar a classificação funcional denominada New York Heart Association (NYHA) subdividida em quatro tipos e que se enquadra no nível de evidência A (PATARROYO-APONTE; COLVIN-ADAMS, 2014). Esta classificação orienta na avaliação da gravidade dos sintomas do paciente, na escolha da terapia e ajuda com documentação subjetiva de resposta ou falta de resposta para a terapia (LIU et al., 2013). Segundo Sueta; Adams Júnior (2006) as classes funcionais são descritas a seguir:

- Classe I em que os sintomas são com nível de esforço similar aos

indivíduos normais;

- Classe II – sintomas com médios esforços ;
- Classe III – sintomas com mínimos esforços;
- Classe IV – sintomas em repouso.

Para aumentar a acurácia diagnóstica da ICC, um estudo de metanálise publicado recentemente relata que a adição da dosagem de BNP ao exame clínico gera um diagnóstico mais satisfatório. (KELDER et al., 2011). Peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) são estabelecidas ferramentas de diagnóstico em ICC além de ser preditores independentes de eventos cardiovasculares e mortalidade geral na doença crítica. Contudo a relação entre BNP, função renal, e a gravidade da insuficiência cardíaca é menos claro (RONCO; MAISEL, 2010).

O biomarcador NT-proBNP é recomendado nas diretrizes atuais para auxiliar no diagnóstico de IC descompensada em pacientes com dispnéia e sinais e sintomas de insuficiência (JAFRI et al., 2013). Este campo está em constante evolução, e novos biomarcadores estão sendo pesquisados para proporcionar um diagnóstico, prognóstico e melhor terapêutica em pacientes com ICC (CHOWDHURY; CHOUDHARY; MAISEL, 2012; GIVERTZ et al., 2013).

Finalmente, pacientes com ICC constituem uma população heterogênea, porque frequentemente apresentam outras comorbidades associadas (LIU, 2011). Estas comorbidades além de prevalentes, aumentam também o risco de mortalidade e podem evoluir para complicações agudas durante a internação hospitalar, desempenhando um papel crucial na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. A comorbidade mais relevante para o nosso estudo é o comprometimento renal. A doença renal aguda, crônica ou crônica agudizada pode complicar a ICC piorando ainda mais o prognóstico (JOHNSON, 2014).

1.2 Síndrome Cardio-renal

Dados de estudos observacionais e clínicos mostram que doença cardíaca aguda ou crônica pode contribuir diretamente para acelerar e/ou piorar a função renal e vice-versa. (BAGSHAW et al., 2010). A descrição epidemiológica da interação entre o coração e os rins tem sido discutido em conferências sendo

classificado e definido como Síndrome Cardio-renal (SCR), mas também debate-se sobre as implicações de seus subtipos, a sua história natural, a morbidade e mortalidade associadas e o potencial de saúde (FABBIAN et al., 2011).

Portanto há um interesse crescente na associação entre a disfunção renal e a insuficiência cardíaca, que levou recentemente à descrição das SCR. Logo, pacientes com ICC cuja função renal piora durante o episódio agudo foram classificados como tendo um tipo de síndrome cardio-renal (THIERER, 2007). Vários estudos retrospectivos e prospectivos têm relatado uma associação de tipo de ocorrência de síndrome cardio-renal com comprimento prolongado de hospitalização e um prognóstico desfavorável (ALVELOS *et al.*, 2011).

Para Sarraf, Masoumi, Sichrier (2009), em ICC, a síndrome cardio-renal é o resultado de interações entre o coração e os rins que, se disfuncionantes, aumentam o volume de sangue circulante e os sintomas da doença, acarretando assim em sua progressão. Neste extremo da desregulação coração-rim, conduz-se à síndrome cardio-renal, em que a terapia medicamentosa para aliviar os sintomas de descompensação cardíaca congestiva podem ser limitadas pelo declínio da função renal (PROSEK; AGARWAL; PARIKH, 2013).

Para Echazarreta (2010), a deterioração da função renal, é frequente em insuficiência cardíaca descompensada e tem um valor prognóstico ruim. Um aumento de 0,3mg/dl de creatinina sérica (sCr) em pacientes hospitalizados por ICC ocorre em um terço destes e tem um valor preditivo de mortalidade a curto e a longo prazo.

Segundo House, 2010; Emperador 2010, a Síndrome Cardio-renal está dividida em cinco subtipos, considerando a natureza bidirecional descrito a seguir:

- Síndrome Cardio-Renal Aguda (Tipo 1) em que se define como descompensação aguda da função cardíaca, levando a disfunção renal aguda;
- Síndrome Cardio-Renal Crônica (Tipo 2) em que há anormalidades crônicas na função cardíaca ocasionando a disfunção renal crônica progressiva;
- Síndrome de Reno-Cardíaco Aguda (Tipo 3) definido como disfunção

renal aguda acarretando na disfunção cardíaca aguda;

- Síndrome de Reno-Cardíaco Crônica (Tipo 4) em que há anormalidades na função renal crônica que contribui para disfunção cardíaca;
- Síndrome Cardio-Renal Secundária (Tipo 5) definida como condições sistêmicas que causam disfunção simultânea do coração e rim.

Uma vez que a função renal é o mais importante fator prognóstico na evolução de pacientes com ICC descompensada, o diagnóstico precoce da lesão renal aguda pode levar a uma melhor compreensão da fisiopatologia da síndrome cardio-renal e a um melhor tratamento desses pacientes (EMPERADOR, 2010).

Para Bocchi *et al.* (2012), a prevalência de insuficiência renal em pacientes portadores ICC pode chegar a 29,6%. A associação de doença cardíaca e renal persiste como marcador de mau prognóstico em pacientes com ICC crônica. Novos biomarcadores podem estar associados a pior prognóstico mesmo em presença de creatinina normal (SCRUTINIO *et al.*, 2011).

A síndrome cardio-renal é mais do que uma associação de doença cardíaca e renal. Envolve também hipertensão, danos vasculares generalizados, e diabetes mellitus são fatores de risco significativos para ambos insuficiência cardíaca e insuficiência renal. (FABBIAN *et al.*, 2011; RONCO; CICOIRA; MCCULLOUGH, 2012).

Portanto, doenças cardíacas e renais são patologias comuns e que, frequentemente são relacionadas com aumento significativo da morbidade e mortalidade aumentando assim a complexidade do tratamento (RONCO; MAISEL, 2010). Somente quando esta abordagem for otimizada, poderá haver a possibilidade de restaurar com eficácia a função cardíaca e também preservar em contrapartida a função renal (PROSEK; AGARWAL; PARIKH, 2013).

1.3 Estrutura endotelial

O endotélio é considerado um órgão endócrino que faz a interface física e funcional entre o sangue e a parede vascular (MARTINS E SILVA; SALDANHA, 2010), uma única camada de células que reveste o lúmen de todos os vasos

sanguíneos (DAVEL et al., 2011). As células endoteliais funcionam como uma barreira física entre o tecido subjacente e o sangue, para a trombose, inflamação local, e proliferação celular vascular (QIAN; FULTON, 2013).

A camada de superfície endotelial é entendida como uma estrutura de múltiplas camadas, que cobre normalmente a maior parte da superfície das células endoteliais para reduzir o acesso de macromoléculas e componentes celulares do sangue para a superfície do endotélio (CURRY; ADAMSON, 2012). Em que o revestimento destas células são fenestrados, com diferentes espessuras, modulando a filtração e permeabilidade (FOGO; KON, 2010).

Esta estrutura endotelial sendo descontínua e fenestrada pode aumentar a permeabilidade à água e pequenos solutos localizada no endotélio glomerular, já no endotélio contínuo, esta superfície é menos permeável, formando assim barreiras como identificamos no endotélio capilar cerebral (OBEIDAT; BALLERMANN, 2012).

O endotélio vascular forma a camada celular que está em contato direto com o lúmen vascular e é separado da camada muscular lisa pela membrana basal. Seu papel é a manutenção da homeostase vascular por meio da síntese de substâncias vasoativas que modulam o tônus vascular, inibem a agregação plaquetária e a proliferação das células musculares lisas vasculares em que o óxido nítrico (NO) tem papel fundamental neste equilíbrio (BERTOLUCI et al., 2008).

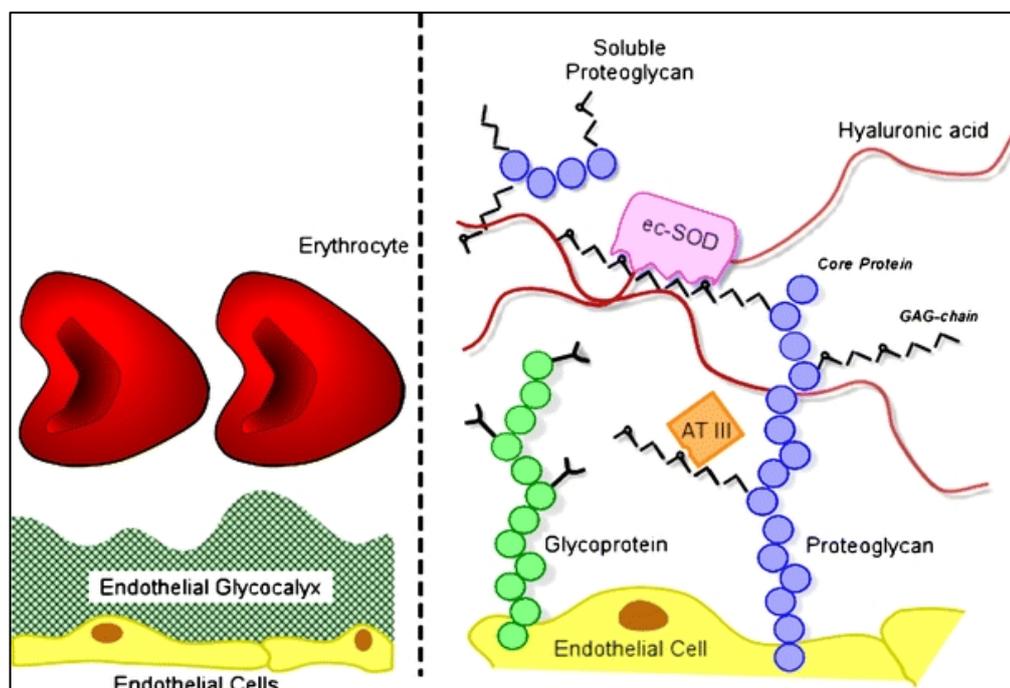
Segundo Förstermann, Münzel, (2006) perda da função endotelial precede doenças vasculares. Está bem estabelecido que a ruptura da integridade do endotélio é fundamental na iniciação e desenvolvimento de doenças cardiovasculares (MARKIEWICZ et al., 2013). O NO é um importante mediador desta função sendo sintetizado em células endoteliais por óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Ele é expresso propriamente em todas as células endoteliais (TODA, 2012).

Portanto, a avaliação da função endotelial pode ser realizado de forma invasiva ou não invasiva. Um dos modelos não invasivo inclui os biomarcadores que estão presentes na superfície das células endoteliais e são expressos em resposta a vários estímulos na formação da agregação plaquetária e de leucócitos (ANDRADE; COTTER, 2006). Esses biomarcadores serão descritos com mais detalhes nos tópicos abaixo.

1.4 Glicocálix

O glicocálix endotelial consiste em uma camada da superfície, carregada negativamente por moléculas ligadas à membrana endotelial, incluindo glicoproteínas, proteoglicanos e glicosaminoglicanos (REITSMA et al., 2007). Seus principais constituintes são o ácido hialurônico e o sulfato de heparano proteoglicano com carga negativa (COLLINS et al., 2013), e o syndecan-1 representa o proteoglicano mais prevalente (GRUNDMANN et al., 2012).

Figura 1: Representação do glicocálix endotelial e seus componentes



Fonte: REITSMA et al., (2007).

Os componentes do glicocálix estão ligados de forma covalente à membrana celular endotelial, são mais evasivos e tem interação por carga. Assim, a integridade do revestimento de células é mais facilmente perturbada quando acontecem alterações hemodinâmicas (HARALDSSON; NYSTRÖM, 2012).

Juntos, os glicosaminoglicanos solubilizados e proteínas do plasma, o glicocálix forma a camada de superfície endotelial (WEINBAUM; TARBELL; DAMIANO, 2007). Esta estrutura semelhante a um gel representa o princípio fisiológico entre a célula endotelial, e o sangue (LEVICK; MICHEL, 2010).

Funções dos glicocálix incluem: a manutenção da barreira de permeabilidade vascular, a mediação da tensão do estresse de cisalhamento, a mediação de enzimas protetoras vasculares e uma grande variedade de fatores de inibição da coagulação (COLLINS et al., 2013). O glicocálix também modula a resposta inflamatória através da prevenção da adesão de leucócitos e vários ligantes, incluindo quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento (BECKER; CHAPPELL; JACOB, 2010). Muitas funções do glicocálix estão relacionadas com processos fisiopatológicos envolvidos na instalação da lesão renal aguda e também podem contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade .

Atualmente pouco se sabe sobre os mecanismos que controlam o equilíbrio entre a síntese e degradação do glicocálix (ANNECKE et al., 2011). Lesões e estímulos inflamatórios vasculares incluindo isquemia/reperfusão, acarretam em alterações na superfície endotelial e no glicocálix (ANNECKE et al., 2010), proporcionando um aumento de células inflamatórias circulantes (CURRY; ADAMSON, 2012).

Assim, o revestimento de superfície intacto serve como uma barreira. O glicocálix, uma estrutura ultra ordenada com 0,5 µm de espessura rica em carboidratos com propriedades antiaderentes e anticoagulantes que protege o endotélio e mantém a função de barreira vascular (DRAKE-HOLLAND; NOBLE, 2012), ainda tem sido pouco estudada em pacientes com ICC.

1.5 Disfunção endotelial na ICC

A disfunção endotelial é uma condição patológica caracterizada por um desequilíbrio entre mediadores que regulam tônus vascular, agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise (CARVALHO, et al., 2006). Este desequilíbrio está associado a mudanças na síntese, biodisponibilidade ou ação de fatores endoteliais; e resultado na redução da vasodilatação dependente do endotélio e/ou um aumento da resposta aos agonistas vasoconstritores (DAVEL et al., 2011).

Ocorre quando o endotélio homeostático perturbado interrompe competência vascular resultando na redução da vasodilatação e aumento de propriedades pró-inflamatórias e pró-trombóticas vascular (MARKIEWICZ et al., 2013).

Entre as substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio está o óxido nítrico (NO), prostaciclina e peptídeo natriurético tipo C. Vasoconstritores incluem endotelina-1 (ET-1), a angiotensina II (Ang II), tromboxano A₂ e espécies reativas de oxigênio (ROS) (SCHIFFRIN, 2001). Moduladores inflamatórios incluem: NO, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1). Já para modulação da hemóstase, o ativador do plasminogênio, o inibidor do fator tecidual, a prostaciclina entre outros (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004).

Portanto a disfunção do endotélio é considerada o passo fundamental para o desenvolvimento da aterosclerose e é conhecido por ser um preditor precoce de eventos cardiovasculares futuros em pacientes com e sem doença cardiovascular conhecida (ANDRADE; COTTER, 2006).

Doenças cardiovasculares estão entre as causas mais comuns de morbidade e mortalidade, são progressivas com o aumento da idade (MARKIEWICZ et al., 2013). Assim quando ocorre a disfunção endotelial há alterações na hemostasia do endotélio vascular resultando na redução da vasodilatação e aumento das propriedades pró-inflamatório e pró-trombóticos da rede vascular (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004).

Independentemente do mecanismo inicial para ICC, a disfunção endotelial desempenha um papel importante na progressão desta doença e tem um impacto ímpar (GUTIÉRREZ, et al. 2013), impulsionando tanto os sintomas quanto os resultados desfavoráveis à fisiopatologia associando assim a um pior prognóstico (BERRAZUETA et al., 2010).

Além disso, a ativação do biomarcador endotelial como VCAM-1 tem sido recentemente associado com a mortalidade de pacientes com ICC (SHECHTER et al., 2009).

Marcadores de células endoteliais glomerulares como ICAM-1, VCAM-1, molécula de adesão intercelular-2 (ICAM-2) são normalmente expressos em níveis basais baixos; (NAGAO, 2007), quando em resposta à injúria ocorre um aumento significativo da expressão destes biomarcadores promovendo a adesão celular e liberação de fatores pró-trombóticos e anti-trombóticos (FOGO; KON, 2010).

Evidências sugerem que alterações vasculares renal podem desempenhar um papel importante na patogênese da LRA e DRC. Estudos sugerem que a lesão

de células endoteliais, participam na extensão e manutenção da LRA (BASILE, 2007).

Portanto, a disfunção endotelial que está presente em ambos ICC e doença renal, parece desempenhar uma relação bidirecional destas duas condições.

1.4 Syndecan-1

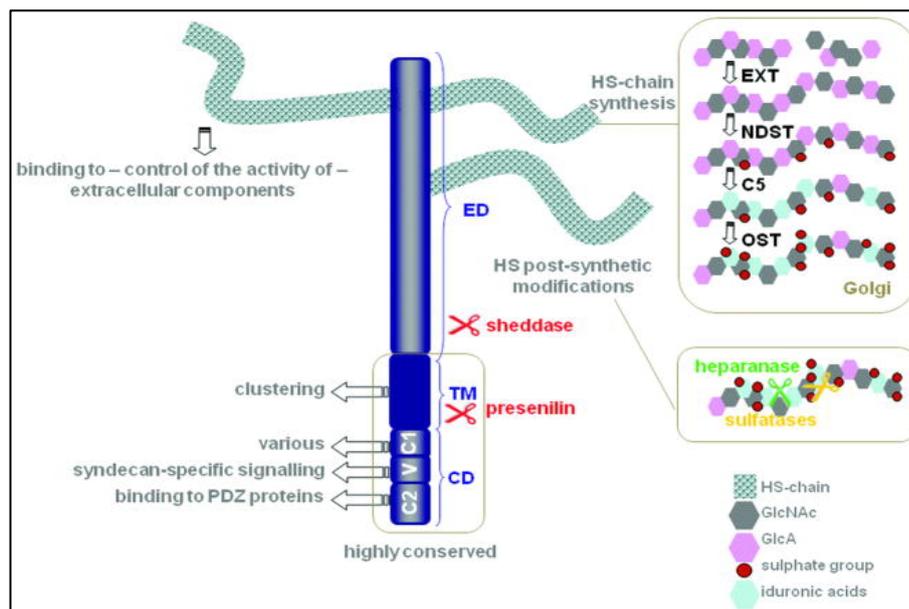
Syndecan-1 é um sulfato de heparano proteoglicano (HSPG) transmembranar tipo 1 que está localizado na superfície do lúmen de células endoteliais e que interage com diversos fatores insolúveis e solúveis, lipídios e até microorganismos. Essas interações ativam o syndecan, permitindo-lhes vários eventos de sinalização regulamentar tanto dentro quanto fora da célula (KWON et al, 2012).

É um biomarcador reconhecido diante danos do glicocálix, e o aumento dos níveis na circulação sanguínea está correlacionado com a espessura reduzida do glicocálix. Syndecan-1 é liberado para a corrente sanguínea em várias condições como na lesão de isquemia/reperfusão, parada cardíaca, sepse, gravidez, e inflamação (LARSEN et al., 2013).

Estruturalmente, são compostas de um sinal de peptídeo N-terminal, um domínio extracelular que contém várias sequências para fixação dos glicosaminoglicanos (GAG), incluindo protease de clivagem em sítio proximal da membrana, um único domínio transmembranar, e um domínio curto citoplasmático C – terminal (CHOI et al., 2011).

A ação de syndecan como receptor da superfície celular, envolve a adesão, migração, organização e diferenciação do citoesqueleto. Esta gama de papéis celulares destaca a diversidade funcional do syndecan na patogênes, como no processo inflamatório, infeccioso e no câncer, o que o distingue dos outros receptores (XIAN; GOPAL; COUCHMAN, 2010).

Figura 2: Estrutura syndecan-1



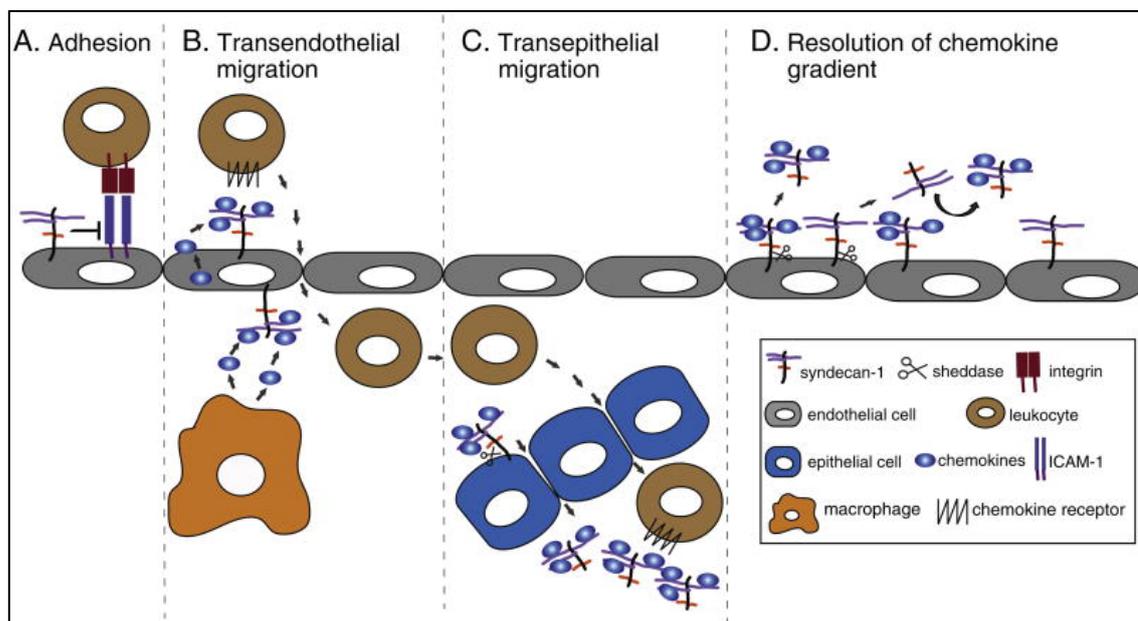
Fonte: Lambaerts; Wilcox-Adelman; Zimmermann, (2009).

A inflamação é uma resposta crítica aos agentes endógenos ou exógenos que têm o potencial em causar lesão tecidual. A resposta inflamatória proporciona o restabelecimento da estrutura e função normal dos tecidos danificados. Syndecan-1 liga-se à vários fatores que fazem mediação e regulam a resposta inflamatória (BARTLETT; HAYASHIDA; PARK, 2007). A relação entre syndecan-1 e doenças inflamatórias é destaque em vários estudos (TENG; AQUINO; PARK, 2012).

Uma das principais funções de syndecan-1 na inflamação é regular negativamente a adesão de leucócitos e a migração, possivelmente por inibir a interação entre integrinas leucocitárias e ICAM-1, VCAM-1 endotelial (TENG; AQUINO; PARK, 2012).

A diversidade funcional do grupo syndecan pode surgir pelo menos em parte, de sua diversidade estrutural, pois são conhecidos quatro tipos desta proteína classificadas em syndecan-1, -2, -3 e -4. No entanto, syndecans podem também utilizar os diferentes reguladores dos seus mecanismos para executar diversas funções (KWON et al., 2012).

Figura 3: Mecanismo syndecan-1 em doenças inflamatórias.



Fonte: TENG; AQUINO; PARK, (2012).

Syndecan embora seja uma proteína transmembranar, sabe-se que o ectodomínio solúvel pode ser eliminado e detectado no soro em algumas condições patológicas (LEI et al., 2012). Assim como em pacientes que sofrem infarto agudo do miocárdio (OSTROWSKI et al., 2013).

Finalmente, syndecan-1 é um biomarcador de danos do glicocálix endotelial e está aumentado em processos patológicos tanto agudo como crônico, mas o seu papel como biomarcador em pacientes com ICC é desconhecida. Além disso, não há nenhum estudo avaliando glicocálix em pacientes com a síndrome cardio-renal.

Objetivos

2 . OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o biomarcador syndecan-1 na admissão hospitalar em pacientes internados por IC descompensada e a sua associação com lesão renal e mortalidade.

2.2 Objetivo específicos

- Avaliar o grau de lesão do glicocálix endotelial em pacientes com ICC;
- Avaliar a lesão endotelial com o desenvolvimento de lesão renal aguda/crônica em pacientes com ICC;
- Avaliar a capacidade preditora do syndecan-1 como marcador de mortalidade intra-hospitalar;
- Avaliar a capacidade preditora do syndecan-1 como marcador de mortalidade a longo prazo (seis meses).

Metodologia

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo observacional com pacientes apresentando insuficiência cardíaca descompensada que procuraram o Departamento de Emergência.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado em um hospital público, Doutor Carlos Alberto Studart Gomes, situado na cidade de Fortaleza-Ceará. É um hospital especializado em enfermidades cardiopulmonar utilizado por uma população estimada em 3 milhões de pessoas. Estudo foi realizado no Departamento de Emergência entre abril à setembro de 2013.

A escolha pela urgência/emergência do referido hospital para o desenvolvimento do estudo decorreu do fato de ser um serviço caracterizado por grande abrangência em termos de atenção à saúde da população, atendendo casos de pacientes com cardiopatias provenientes de diversos estados da região Nordeste do Brasil.

3.3 Seleção da amostra

A amostra foi composta por pacientes portadores de insuficiência cardíaca de ambos os sexos que procuraram atendimento na unidade de urgência e emergência da referida instituição durante o período de abril a setembro de 2013 com permanência hospitalar maior que 24 horas.

O grupo de estudo foi comparado com um grupo controle composto por 15 indivíduos sadios, com faixa etária semelhante a dos pacientes.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Inclusão

- Pacientes com diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca descompensada na apresentação do departamento de emergência foram inicialmente considerados;

- Pacientes que aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido foram recrutados consecutivamente;
- Ter idade igual ou maior que 18 anos;

Exclusão

- Pacientes com doença renal crônica (DRC) submetidos a diálise;
- Diagnóstico de choque cardiogênico agudo;
- Gestantes;
- Diagnóstico concomitante de síndrome coronariana aguda;
- Pacientes com creatinina sérica inicial >4.0mg/dL;
- Transplante renal anterior e cuja permanência no hospital foi menos de 24 horas.

3.5 Coleta de dados

Os pacientes foram selecionados a partir do primeiro dia de internação na referida instituição, observando os registros do prontuário e os critérios de exclusão.

Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão foram abordados pelo investigador que explicou a metodologia da pesquisa em linguagem acessível e ofertou a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Apenas após a assinatura os sujeitos foram incluídos na pesquisa. Foram coletados dados clínicos e laboratoriais do prontuário do paciente por meio de um instrumento de coleta de dados padronizado (Apêndice B).

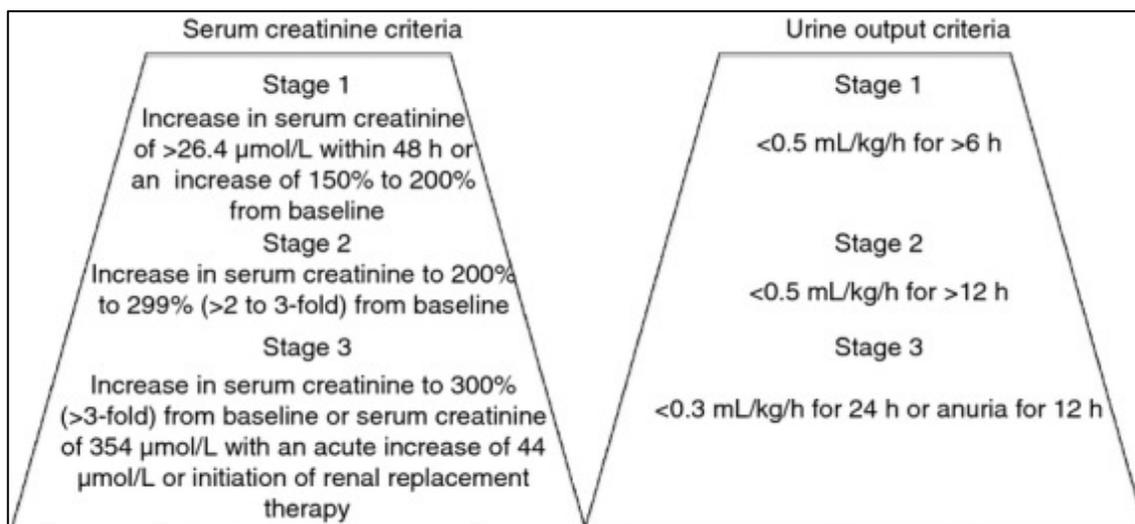
Os seguintes parâmetros foram coletados na Emergência: idade, sexo, condições socioeconômicas, escolaridade, procedência, classe funcional de *New York Heart Association* (NYHA), história prévia de diabetes mellitus, hipertensão arterial e prescrição de medicamentos, conhecimento prévio da doença cardíaca, acompanhamento prévio com cardiologista. Durante a internação, os pacientes foram avaliados diariamente e os recursos laboratoriais foram coletados. O tempo de permanência hospitalar e mortalidade intra-hospitalar foram registrados.

3.6 Avaliação da função renal

Lesão renal aguda foi definida de acordo com a creatinina basal, utilizando a classificação de *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, conforme recomendações do *Guideline Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* (PALEVSKY et al., 2013), descrita em três estágios a seguir:

- Estágio 1: aumento na creatinina sérica (sCR) $\geq 0.3\text{mg/dL}$ até 150 a 200% do valor em relação a creatinina sérica basal estável;
- Estágio 2: aumento na sCR entre 200% a 300% da linha basal estável;
- Estágio 3: aumento na sCR $> 300\%$ (> 3 vezes), bem como valores de creatinina sérica $\geq 4\text{mg/dL}$ mostrando um aumento agudo de pelo menos $0,5\text{ mg/dl}$.

Figura 4: Critério AKIN para definição e classificação de LRA.



Fonte: SLACK et al., (2013).

Para determinar a capacidade discriminativa do syndecan-1 como preditor de LRA, os pacientes já admitidos com LRA só foram considerados quando apresentaram uma piora da função renal (aumento de pelo menos 0.3mg/dL) após a admissão no DE .

Em 2002, a *Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI)*, publicou uma diretriz sobre DRC que compreende a avaliação, classificação e estratificação de risco descrita na tabela abaixo (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002):

Tabela 1: Classificação DRC.

Estágio da DRC	Taxa filtração glomerular	Proteinúria
1	≥ 90	Presente
2	60 - 89	Presente
3 A	45 - 59	Presente ou ausente
3 B	30 - 44	Presente ou ausente
4	15 - 29	Presente ou ausente
5	< 15	Presente ou ausente

Fonte: National kidney foundation, (2002). DRC – Doença renal crônica.

A taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) foi calculado de acordo com a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI); (LEVEY et al., 2009). A creatinina sérica basal assumida foi dentro de seis meses antes da admissão hospitalar. Quando não estiver disponível, utilizou-se o menor valor creatinina sérica durante a internação e acompanhamento. Os pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 60mL/min/1.73m² foram consideradas como tendo DRC.

3.7 Coleta material biológico

No momento da apresentação ao departamento de emergência, uma amostra contendo 4ml de sangue foi recolhido em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético, o sangue total foi imediatamente centrifugado a 5000rpm por 10 minutos e congelado a -80 °C para posterior medição de BNP, syndecan - 1, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), nitrito e proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR).

Foi coletada também uma amostra de urina que foi centrifugada para remoção do precipitado, estocada a -80°C e descongelada no dia da análise. Foi avaliado creatinina.

3.8 Testes Laboratoriais:

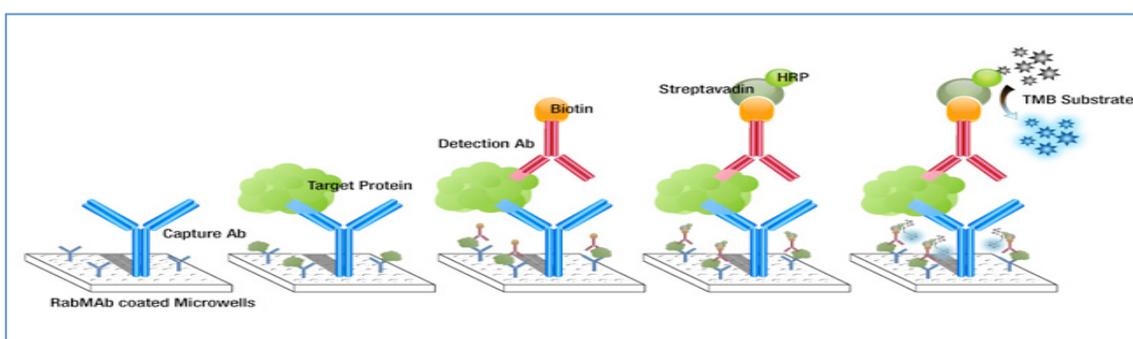
- **Creatinina plasmática e urinária:** a quantificação de creatinina foi realizada por método colorimétrico, de reação em ponto final (Labtest®). A técnica baseia-se na reação com a solução de picrato em meio alcalino, formando um complexo de cor amarelada que é medido fotometricamente a 510nm.
- **Proteína-C reativa (PCR):** determinados pelo método de imunoturbidimetria automatizado (Cobas C 111, Roche®).
- **BNP:** análise foi realizada por um Kit de ELISA comercialmente disponível pela empresa Phoenix Pharmaceuticals®. Foram seguidos os procedimentos de acordo com as normas do fabricante. Para a leitura colorimétrica foi utilizado espectrofotômetro com comprimento de onda de 450 nm.
- **Nitrito:** foi quantificado utilizando a Reação de Griess (GRIESS, 1879). Este ensaio baseia-se na adição de ácido sulfanílico, os nitritos formam um sal de diazônio.
- **Quantificação molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1):** foi quantificado através da técnica ELISA (Enzyme- linked immuno sorbent assay) sanduíche utilizando um kit de teste comercial Life Technologies® Brasil. A técnica do ELISA sanduíche se baseia na quantificação do antígeno (ICAM-1) através de sua ligação com anticorpos anti-ICAM-1 adsorvidos na placa de 96 poços (placa sensibilizada e fornecida pelo fabricante). Foram seguidos os procedimentos de acordo com as normas do fabricante. Para a leitura colorimétrica foi utilizado o espectrofotômetro com comprimento de onda de 450 nm.
- **Syndecan -1:** a análise foi realizada em amostras de soro por meio da técnica ELISA. Foi utilizado kit comercial da Abcam®. A leitura foi realizada no leitor de ELISA, Biotek ELX800. Os valores foram expressos em pg/mcg.

A placa de microtitulação fornecida, com 96 poços, é pré-revestida com anticorpo monoclonal específico para syndecan-1. Após a preparação dos reagentes necessários, a placa é sensibilizada pela adição de 100µL de amostras e do padrão (em várias concentrações para a curva de calibração) e em seguida, adicionado aos poços o 50 ml anticorpo anti-syndecan-1. A placa

é selada com papel filme e incubada em temperatura ambiente por uma hora. Após esse período, a placa é lavada com tampão apropriado (300µL) e secada cuidadosamente com papel toalha.

Em seguida é adicionado um complexo reacional (ABC complexo), tornando-se a incubar por 30 min. Passado o tempo necessário, a placa é novamente lavada, três vezes, e então é adicionado o reagente colorimétrico (TMB). A placa é incubada por 15 min. Finalmente, é adicionada aos poços a solução de parada e segue-se com a leitura em um espectrofotômetro com comprimento de onda de 450nm.

Figura 5: Princípios e extensão *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISA) sanduíche.



Fonte: <http://www.elisa-antibody.com/ELISA-Introduction/ELISA-Principle>

3.9 Aspectos Legais e Éticos

O estudo respeitou os princípios da Resolução nº 196/ 96 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde, que dispõe sobre as pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 1996).

Para a realização da pesquisa foram feitas entrevista, coleta de dados de prontuários e coletado uma amostra única de sangue (5ml) e urina, caracterizando risco mínimo ao participante, principalmente desconforto leve em local de coleta de sangue periférico e quanto algum desconforto do paciente em responder à pesquisa. O princípio do respeito pela dignidade humana também foi contemplado, visto que os participantes foram esclarecidos quanto aos propósitos do trabalho, podendo decidir livremente sua participação ou não, assim como foi respeitado o direito de

desistência no decorrer do estudo se assim o quiser. Os sujeitos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

O anonimato foi garantido e foi assegurada a confidencialidade, privacidade, proteção da imagem, garantindo a utilização das informações em benefício das pessoas e utilizadas apenas no âmbito deste estudo, respeitando assim o princípio da justiça.

O projeto foi enviado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana Doutor Carlos Alberto Studart Gomes e aprovado sob o número de protocolo 10662712.7.0000.5039.

3.10 Descarte do material biológico

O descarte do material biológico foi realizado segundo a resolução da diretoria colegiada – RDC 306, de 7 de dezembro de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

3.11 Análises Estatísticas

A análise foi realizada através do programa SPSS 19.0 para Windows. Todas as variáveis foram testadas para a distribuição normal, utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov, em que um valor significativo indica um desvio da normalidade. Dados com distribuição normal foram apresentados como média e desvio padrão (DP). Os dados categóricos foram apresentados como proporções e comparadas pelo teste exato de Fisher, pois calcula a probabilidade exata de se obter, ao acaso, os resultados mais extremos para os mesmos totais das margens (CALLEGARI-JACQUES, 2003).

A capacidade discriminatória foi avaliada através da área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) e a comparação da capacidade discriminatória foi realizada usando o método não paramétrico. Depois do controle da colinearidade, foi aplicado regressão múltipla de co-variáveis para determinar o *odds-ratio* (OR) ajustado da concentração de syndecan-1 tendo a mortalidade hospitalar como variável dependente.

A comparação dos níveis de syndecan-1 na admissão com os resultados da mortalidade a longo prazo, foram avaliados pelas curva de sobrevida de Kaplan-

Meier, teste de log-Rank e regressão Cox, análises baseadas em uma abordagem multivariada.

Os dados são apresentados como *odds ratio* com intervalo de confiança de 95% (IC). Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as comparações.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes

Foram incluídos 201 pacientes (54% homens) de acordo com os critérios de inclusão. As características demográficas e bioquímicas coletadas na admissão no departamento de emergência são apresentadas na tabela 2. A idade média foi $64,2 \pm 13,5$ anos, a fração de ejeção (FE) calculada foi de $41,5 \pm 14,4\%$ e o BNP foi 1.690 ± 904 pg/mL no momento da internação.

Tabela 2: Características gerais dos pacientes com ICC.

	Total pacientes n = 201	Syndecan <125 ng/mL n = 143	Syndecan >125 ng/ml n=58	p
Idade (anos)	64.2 ± 13.5	64.1 ± 13.2	64.5 ± 14.3	0.338
Masculino n(%)	109 (54.2)	80 (56.3)	29 (50.0)	0.414
FE (%)	41.5 ± 14.4	41.7 ± 14.0	41.1 ± 15.3	0.520
NYHA (%)				0.406
1/2	16 (8.0)	14 (9.8)	2 (3.4)	0.159
3/4	184 (92.0)	128 (90.1)	56(96.6)	
Sódio (mEq/L)	135.9 ± 5.0	136.6 ± 4.3	134.4 ± 6.0	0.016
eGFR(mL/min/1.73m ²)	64.9 ± 22.6	66.2 ± 20.8	62.0 ± 26.3	0.226
DRC n(%)	79 (39.9)	54 (38.0)	25 (43.1)	0.553
Syndecan (ng/ml)	133.7 ±195.1	39.5 ± 31.3	364.6 ± 232.5	<0.001
PCR (mg/dl)	2.54 ± 3.6	1.5 ± 2.0	3.9 ± 4.7	0.005
ICAM-1	423.6±128.1	411.3±109.3	473.5±148.7	0.485
NOx (µmol/L)	9.8±2.0	9.8±2.1	9.7±1.9	0.978
BNP(mg/l)	1,690.7 ± 1,804.4	1719.0 ± 1845.0	1640.5 ± 1749.3	0.957
DI Hospitalar	8.4±6.5	7.8±6.7	9.9±6.2	0.080
Mortalidade hospitalar n(%)	10 (5)	3(2.1)	7(12.1)	0.003
Mortalidade em 6	25 (12.5)	12 (8.5)	13 (22.4)	0.007

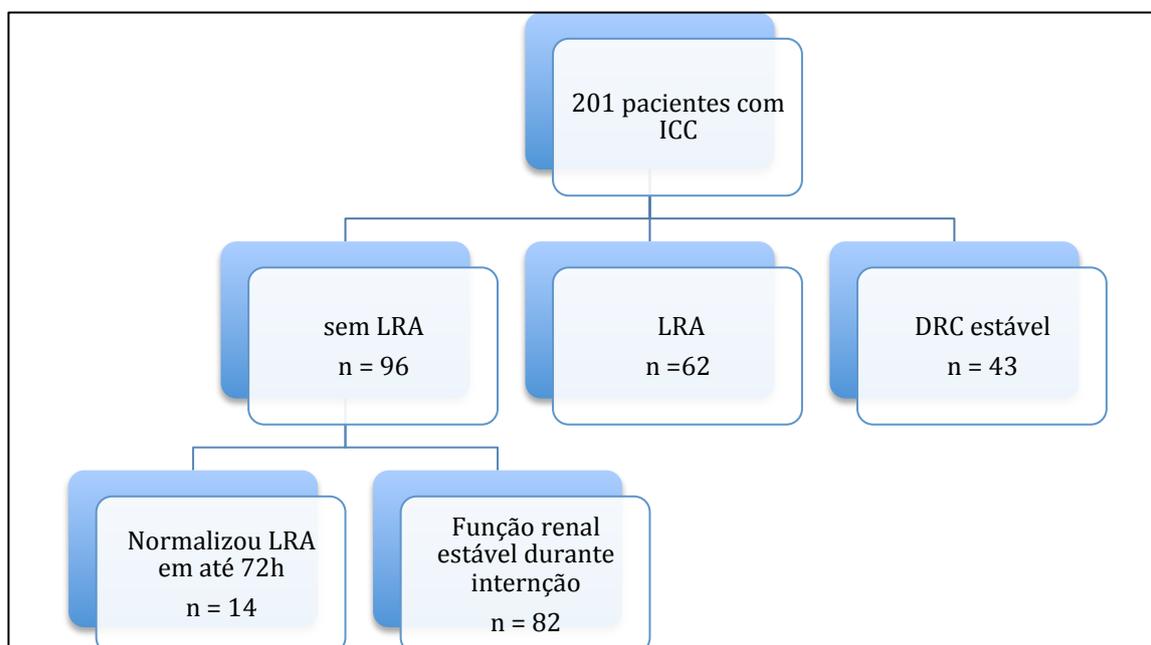
meses n(%)

Fonte: Elaborado pelo autor

FE: fração de ejeção; NYHA: *New York heart functional classification*; eGFR: taxa de filtração glomerular estimada; DRC: doença renal crônica; PCR: proteína C-reativa; ICAM-1: molécula de adesão intercelular-1; NOx: Óxido nítrico total; BNP: brain-related natriuretic peptide, DI: Dias de internação.

Considerando todos os pacientes, 80 (39,8 %) tinham doença renal crônica (DRC) e 62 pacientes (37,8 %) desenvolveram ou pioraram da LRA durante a internação. A maioria dos pacientes apresentaram LRA estágio 1 (n = 49) e apenas 2 tinham estágio 3. Outro grupo de 14 pacientes foram internados com LRA no departamento de emergência, mas recuperaram a função renal em menos de 72 horas, esses pacientes não foram incluídos no grupo de LRA, como descrito na metodologia. Dos pacientes com DRC, 43 pacientes mantiveram função renal estável durante a internação hospitalar (Figura 6). A média de internação hospitalar foi de $8,7 \pm 4,9$ dias e mortalidade intra-hospitalar foi de 5,5%.

Figura 6: População do estudo.



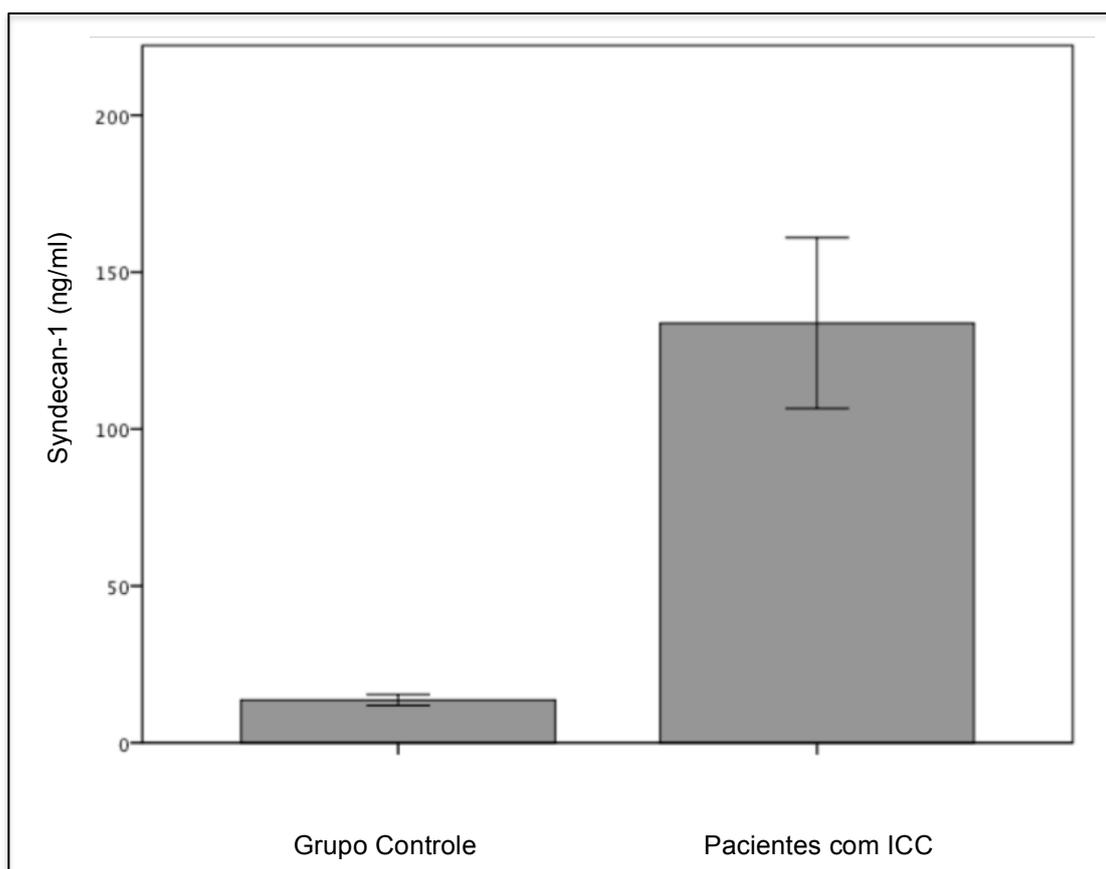
Fonte: Elaborado pelo autor. ICC- insuficiência cardíaca congestiva/ LRA – Lesão renal aguda/DRC – Doença renal crônica.

4.2 Syndecan -1 está aumentado na Insuficiência Cardíaca Descompensada

Em comparação a um grupo controle saudável, os pacientes ICC descompensada tinham syndecan-1 sérico aumentado na admissão hospitalar ($133,7 \pm 95,0$ vs. $18,3 \pm 9,2$, $p < 0,001$) (Figura 7). Este incremento foi maior naqueles pacientes com classificação NYHA (classe III / IV) na pré-admissão.

Apesar de não haver correlação significativa entre syndecan-1 e BNP ($r = 0,074$, $p = 0,281$), PCR teve uma correlação direta com syndecan-1 ($r = 0,286$, $p < 0,001$). Em relação a outros marcadores de endotélio, não houve correlação significativa com o ICAM-1 ($r = 0,123$, $p = 0,111$).

Figura 7: Expressão syndecan-1 nos diferentes grupos.

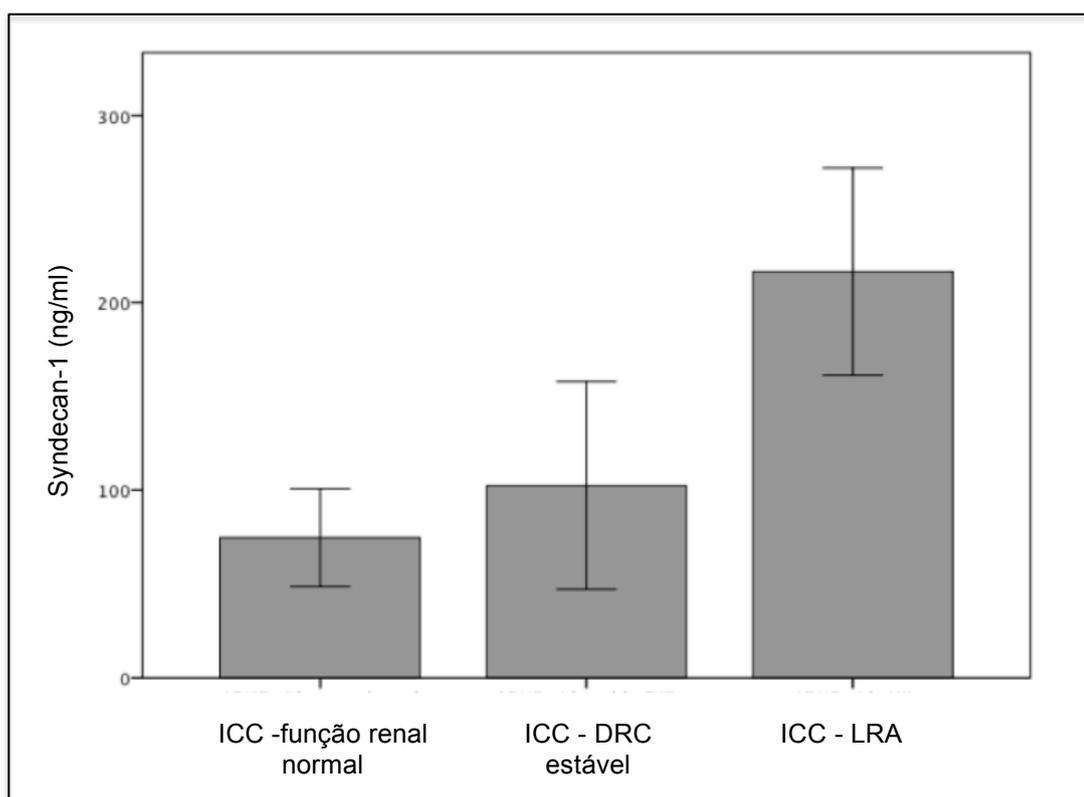


ICC-insuficiência cardíaca congestiva: $p < 0,001$ nos dois grupos.

4.3 Syndecan-1 é preditor de LRA, mas não está aumentado na DRC Estável

O aumento do nível de syndecan-1 foi observada em pacientes com LRA (média de $248,7 \pm 165,6$ ng/ml). Não houve diferença entre os pacientes com DRC estável e aqueles com função renal normal (Figura 8). Além disso, houve um aumento gradual dos níveis de syndecan-1 de acordo com a gravidade da LRA. Pacientes com estágio 2/3 de LRA (n =13) apresentaram maior nível syndecan-1 em comparação aos pacientes com estágio 1 de LRA (n = 49) - ($443,2 \pm 281,1$ vs. $178,9 \pm 100,8$ ng/ml, $p < 0,001$).

Figura 8: Expressão do syndecan-1 em pacientes com ICC e diferentes funções renais.

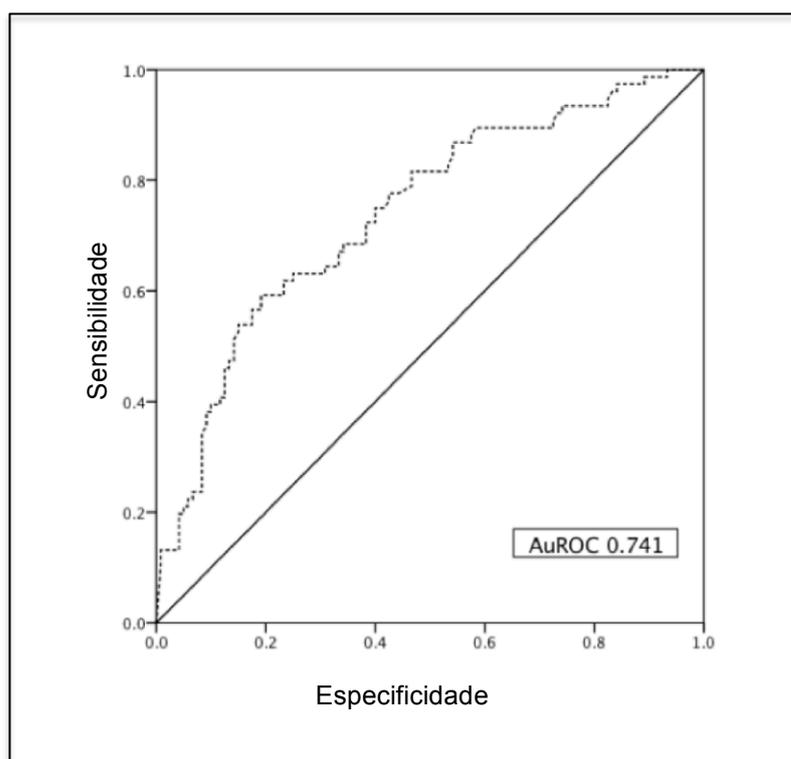


ICC – insuficiência cardíaca congestiva; DRC – Doença renal crônica; LRA – lesão renal aguda: $p < 0,001$ em todos os grupos.

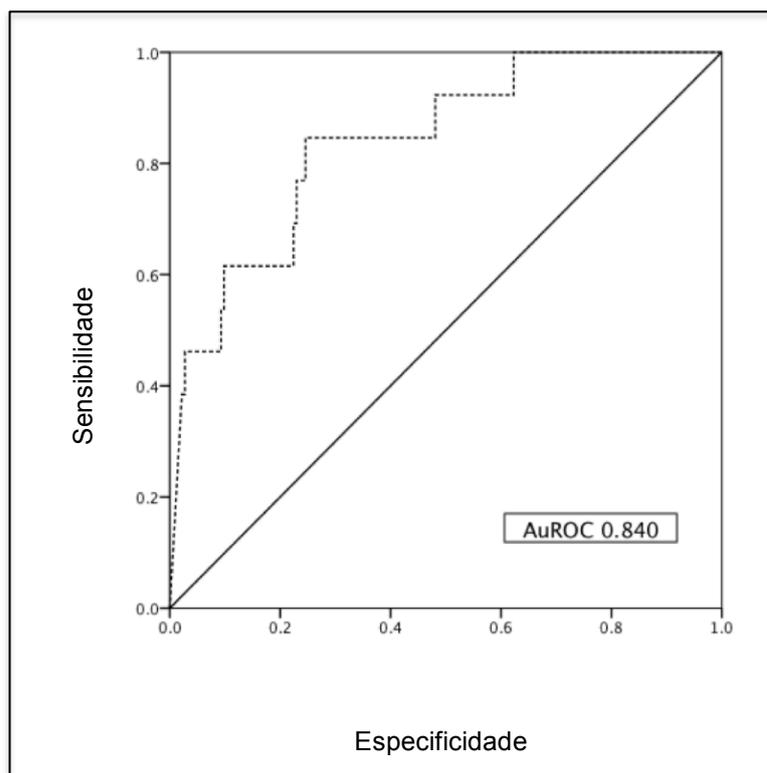
4.4 Syndecan -1 prediz evolução da LRA

Para avaliar a capacidade discriminatória de syndecan-1 para o diagnóstico de foram realizadas curvas ROC. A ROC para a previsão LRA foi 0,741 (IC 95% 0,669-0,812, $p < 0,001$) (Figura 9).

Figura 9: Syndecan-1 como preditor de LRA

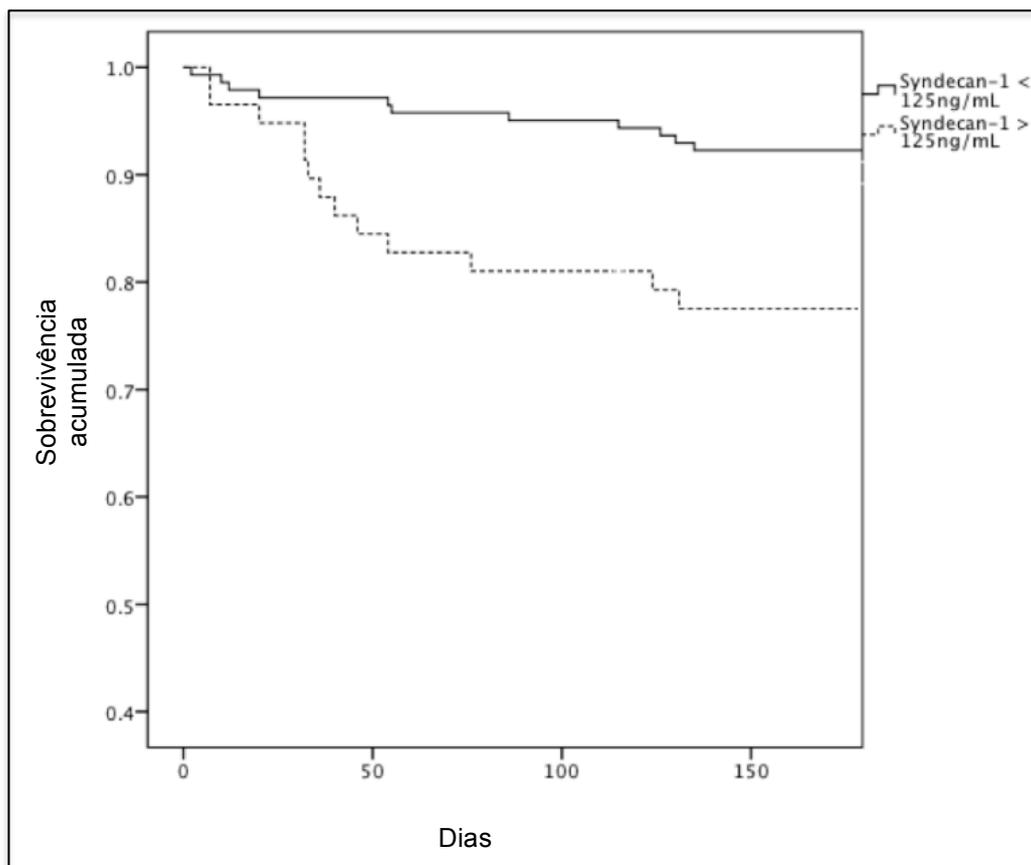


Os resultados foram ainda melhores quando considerados apenas os graus mais elevados de severidade da LRA (estágio2/3) - ROC 0,840 (IC 95% 0,733-0,948, $p < 0,001$) (Figura 10).

Figura 10: Syndecan-1 preditor de LRA nos estágios 2/3

4.5 Syndecan -1 e mortalidade a longo prazo

O número de óbitos após seis meses de acompanhamento foi de 25 (12,4%). Valores de syndecan-1 foram maiores nos pacientes que morreram em 6 meses ($288,8 \pm 61,9$ vs $111,6 \pm 32,2$, $p=0,009$). Usando o mesmo ponto de corte para a mortalidade intra-hospitalar, foi realizada análise de Kaplan-Meier que também mostrou separação significativa das curvas de sobrevivência para pacientes com baixa e/ou altos níveis de syndecan-1 para seis meses sobrevivência - Figura 11. Para explorar ainda mais syndecan-1, medido no departamento de emergência como um marcador de prognóstico a longo prazo, foi realizada uma análise multivariada de regressão de Cox incluindo idade, sexo, marcadores de gravidade da IC (classificação NYHA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo), estado inflamatório (PCR), BNP e presença de DRC. Dessas variáveis, BNP e syndecan-1 foram mais fortemente associados com um alto risco de mortalidade em seis meses.

Figura 11: Syndecan-1 e mortalidade em seis meses

4.5 Syndecan -1 é marcador independente de mortalidade hospitalar

Na análise univariada, a concentração de syndecan-1 como variável contínua se correlacionou de forma significativa com a mortalidade hospitalar (OR = 1,046 com 95% CI 1,025-1,067, $P < 0,001$ para cada 10ng/mL). Após o ajuste para idade e sexo (modelo 1) e para variáveis do modelo 1 adicionados à classificação prévia de sintomatologia da ICC (NYHA), DRC, sódio sérico na admissão, fração de ejeção, ICAM-1, nitrito, BNP e a gravidade da LRA (modelo 2), a concentração de syndecan-1 manteve-se associada a mortalidade hospitalar (Tabela 3).

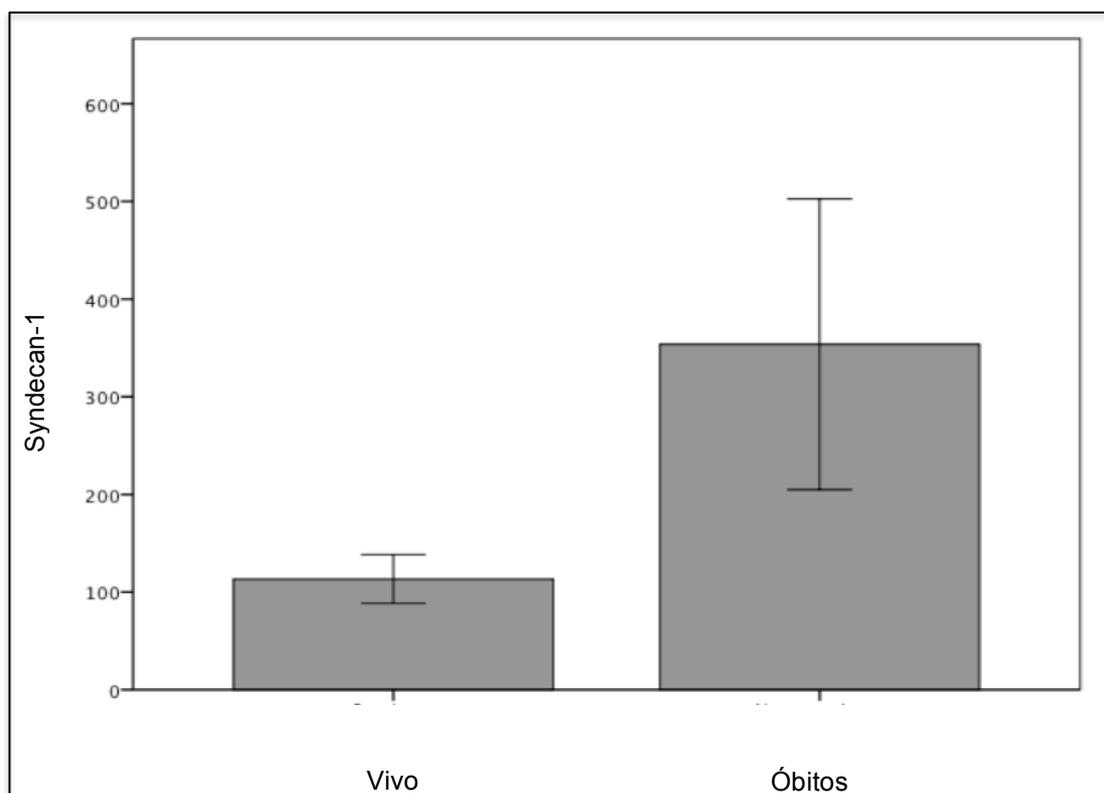
Tabela 3: Syndecan-1 associado à mortalidade hospitalar com ajuste de variáveis.

	Unadjusted odds-ratio	Modelo 1	Modelo 2
	Standardized β coefficient (95%CI)	β coefficient (95%CI)	β coefficient (95%CI)
Syndecan-1 (per each 10ng/mL increment)	1.039 (1.017 to 1.062) p<0.001	1.038 (1.016 to 1.061) p<0.001	1.038 (1.016 to 1.071) p=0.012

Modelo1: Ajustes para sexo e idade. Modelo 2: ajustes das co-variáveis do modelo 1 adicionados à doença renal crônica, sódio sérico, fração de ejeção, ICAM-1, nitrito, BNP e lesão renal aguda. p<0.001 para análise univariada e p=0.001 para modelo 1 e 2.

Além disso, nível de syndecan-1 na admissão do departamento de emergência teve boa capacidade discriminativa para prever a mortalidade hospitalar (AUC 0,788 IC 95% 0,673-0,903, p<0,001).

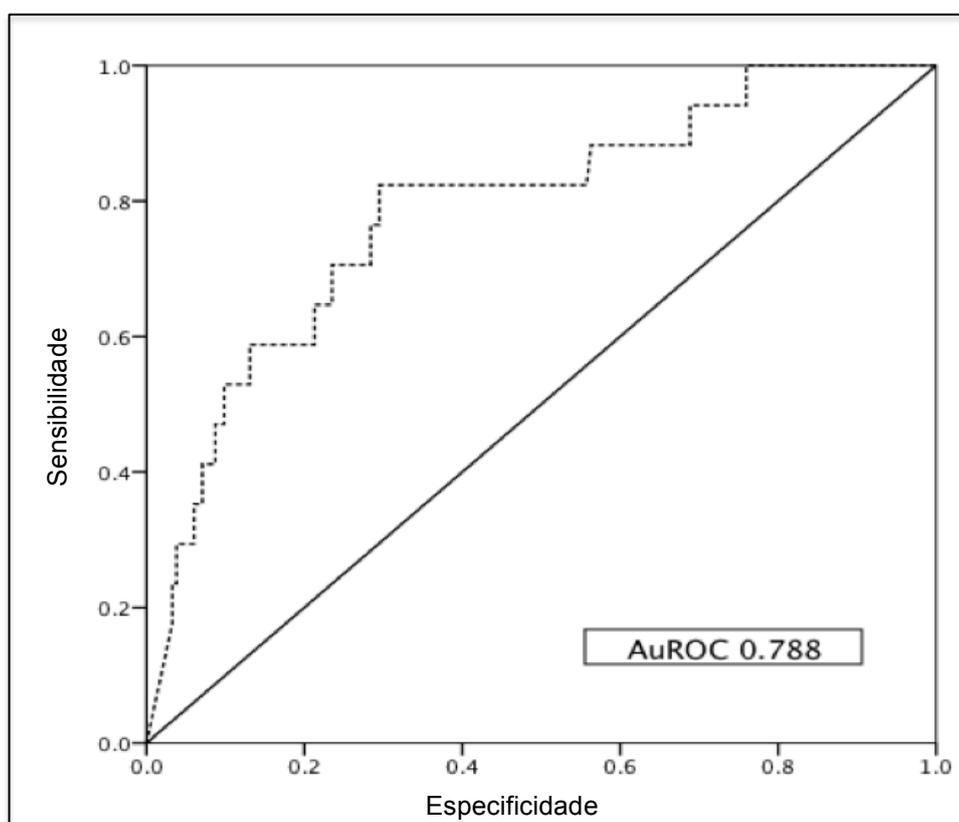
Figura 12: Syndecan-1 na emergência em relação à mortalidade hospitalar.



(*p<0,001)

Nós determinamos um ponto de corte, determinado pela análise ROC (125ng/mL) e testou-o sobre a sensibilidade e especificidade para prever mortalidade hospitalar. Os valores de syndecan-1 superiores à 125 ng/mL tiveram uma sensibilidade de 82,3% (IC 95% 56,5-95,0) e uma especificidade de 70,5% (IC 95% 63,3-77,0) na predição de mortalidade hospitalar – Figura 13. Além disso, houve uma tendência no aumento de internação hospitalar em pacientes com syndecan-1 maior que 125ng/mL ($9,9 \pm 6,2$ vs. $7,8 \pm 6,7$ dias, $p = 0,08$).

Figura 13: Syndecan-1 como preditor de mortalidade na admissão departamento de emergência.



Discussão

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, pela primeira vez, nós avaliamos um biomarcador de lesão do glicocálix endotelial em pacientes com ICC descompensada. O syndecan-1 mensurado no departamento de emergência teve uma boa capacidade discriminatória para predizer piora da função renal aguda, principalmente nas formas mais severas, e mortalidade hospitalar. Além disso, após ajustes de outros fatores, syndecan-1 manteve-se associado com a mortalidade a longo prazo.

A importância da função endotelial no prognóstico a longo prazo de pacientes com insuficiência cardíaca já está bem estabelecido. A redução da capacidade vasodilatadora dependente do endotélio prejudica a perfusão miocárdica e aumenta a pós-carga ventricular, com consequências desfavoráveis na remodelação cardíaca (MARTI et al., 2012). No quadro agudo de insuficiência cardíaca descompensada, ocorre ainda a ativação de células endoteliais (GANDA et al., 2010), mas pouco se sabe sobre o seu significado prognóstico. Quanto ao papel do glicocálix endotelial, não há nenhum estudo avaliando a sua presença ou importância prognóstica na ICC descompensada .

Em nossos pacientes, houve um aumento significativo de syndecan-1 nos pacientes com ICC admitidos no Departamento de Emergência em comparação ao grupo controle. Outros estudos avaliando pacientes com diferentes perfis, sob condição aguda também demonstraram lesão do glicocálix endotelial: pacientes com sepse grave apresentaram altos níveis de syndecan-1 refletindo danos do glicocálix (OSTROWSKI et al., 2013), assim como pacientes com choque séptico (SALLISALMI et al., 2012). Outro estudo relata ainda elevados níveis de syndecan-1 em pacientes com trauma na admissão hospitalar estando associado com a atividade simpática/adrenal, demonstrando também aumento da inflamação, dano tecido endotelial, queda da proteína C, hiperfibrinólise e tempo de tromboplastina partical ativada (TTPA) prolongado.

Estudo com pacientes em cirurgia de aorta (isquemia/reperfusão global e regional) demonstraram alto nível sanguíneo de syndecan-1, liberados precocemente entre 10-15 minutos, podendo sugerir como marcador sensível do glicocálix endotelial (REHM et al., 2007). Num outro estudo recente, o dano do glicocálix endotelial avaliado através do syndecan-1, mostrou forte correlação com a

duração da parada cardiorrespiratória e mortalidade, sendo sugestivo de uma ferramenta de diagnóstico potencial de lesão endotelial (GRUNDMANN et al., 2012)

O aumento de syndecan-1 também está presente em doenças crônicas como diabetes mellitus, mas não em níveis tão elevados (WANG et al., 2013), quanto os encontrados no nosso estudo.

Elevações dos marcadores de inflamação e ativação adrenérgica tem sido consistentemente documentado em ICC descompensada (OSTROWSKI et al., 2013). Essa ativação inflamatória pode contribuir negativamente na ICC tanto para a disfunção vascular quanto sobrecarga de líquido no espaço extra vascular. Numerosos estudos mostraram ativação da inflamação em vários níveis em pacientes com ICC (RONCO; CICOIRA; MCCULLOUGH, 2012).

No presente estudo, foi demonstrado uma associação entre o estado inflamatório e dano do glicocálix através da correlação positiva e significativa entre syndecan-1 e PCR. Contudo, devido ao modelo do estudo, não podemos afirmar se os níveis syndecan-1 permanecem elevados em pacientes com insuficiência cardíaca estável, assim como mostrou-se em outras doenças crônicas. Um estudo demonstra que o PCR sendo um marcador de inflamação está associados com maior mortalidade da ICC e acrescenta como biomarcador sensível para estratificação do risco de mortalidade dos pacientes em 30 dias e um ano (LASSUS et al., 2013).

Além do estado inflamatório, níveis elevados de syndecan-1 em ICC descompensada pode ser explicado pela elevação do BNP visto nestes pacientes. Em modelos experimentais, peptídeos natriuréticos aumentam o nível de biomarcadores do glicocálix endotelial (incluindo syndecan - 1) e sua permeabilidade (JACOB et al., 2013). No entanto, este mecanismo não é apoiado pelos nossos achados.

Na população estudada, dividimos os pacientes de acordo com a função renal em três grupos quanto à função renal no momento de admissão no Departamento de Emergência: função renal normal, portadores de DRC estável, admitidos com LRA. Estudos anteriores tem relatado que pacientes sob hemodiálise e com DRC muito avançada (média eGFR 8mL/min/1.73m²) tinham níveis de syndecan-1 elevados (DANE et al., 2014). Outro estudo mostra que os pacientes em diálise têm

perda de propriedades de barreira glicocálix, demonstrado pelo aumento dos níveis syndecan-1 e ácido hialurônico no sangue. Logo, a lesão da barreira, juntamente com liberação de biomarcadores do glicocálix são consistentes com a ativação de células endoteliais patogênicas, contribuindo para o progresso da patologia vascular (VLAHU et al., 2012).

Apesar de não ter nenhum incremento significativo em pacientes com DRC estável, nossos dados não são necessariamente contraditórios com os resultados anteriores. Nossos pacientes tinham apenas um declínio da função renal moderada (média 47ml/min/1.73m² eGFR). Nossos resultados estão de acordo com o estudo supracitado quando comparamos desse com insuficiência renal moderada (eGFR 22 ml/min/1.73m²). Esses pacientes apresentaram níveis syndecan -1 não muito elevados (DANE et al., 2014).

Num estudo multicêntrico foi observado que pacientes com ICC que desenvolvem LRA tem maior probabilidade de readmissão em 30 dias comparados aos pacientes com DRC. Relata também que LRA e DRC prevenidas ou tratadas precocemente poderiam reduzir tempo de permanência e futuras readmissões (THAKAR; PARIKH; LIU, 2012). Outro estudo mostra a deterioração da função renal durante o processo de internação relacionando os mecanismos que progredem para essa piora de LRA como as alterações neuro-hormonais (adrenalina, endotelina) e à fatores endógenos vasodilatadores (peptídeos natriuréticos e NO) (LOGEART et al., 2008).

Foi observado no presente estudo que o nível de syndecan-1 na admissão à Emergência foi associada com a piora aguda da função renal durante a internação hospitalar. Dois pontos merecem comentários sobre esse achado: (1) sobre a importância da lesão do glicocálix na fisiopatologia da lesão renal aguda e (2) o uso do syndecan-1 como um biomarcador para detectar LRA precocemente.

Sobre o papel da disfunção do glicocálix na fisiopatologia LRA, sabe-se que a ativação e o dano endotelial são pontos importantes na LRA por sepse e por lesão de isquemia-reperfusão especialmente em sua fase de extensão (BASILE, 2007). Como a integridade do glicocálix é importante para ativar a antitrombina III, regular a permeabilidade endotelial e evitar a interação de leucócitos, isto poderia explicar como a lesão endotelial é capaz de iniciar/participar em pelo menos dois processos

fisiopatológicos no desenvolvimento da LRA: (1) levando à formação de microtrombos e (2) favorecendo a migração de células inflamatórias.

O glicocálix endotelial tem sido descrito como um modulador chave do processo de injúria renal que envolve a disfunção micro-circulatória (CHAPPELL; WESTPHAL; JACOB, 2009). A redução do fluxo sanguíneo microvascular gera a perda da integridade glicocálix, contudo sugere-se um rápido restabelecimento do glicocálix endotelial através dos seus constituintes como sulfatos de heparano e ácido hialurônico pela capacidade adaptativa (SNOEIJIS et al., 2010). Somado a isso, podemos sugerir neste nosso estudo que o syndecan-1 possa se caracterizar como um marcador potencial de lesão de glicocálix diante a correlação entre ICC e LRA.

Syndecan -1 também surge como um potencial biomarcador precoce de LRA. Mesmo quando medido na admissão do departamento de emergência, este foi capaz de prever piora da função renal durante a internação. Observamos que os pacientes que recuperaram a função renal em até 72 horas após a admissão tinham níveis de syndecan-1 comparáveis aos pacientes com função renal estável, sugerindo assim que syndecan-1 é capaz de diferenciar lesão estrutural renal de apenas um comprometimento hemodinâmico, apesar desse achado requerer mais investigação.

Além disso, a capacidade discriminatória do syndecan-1 prever LRA pode ser comparado à novos biomarcadores renais específicos que estão sendo pesquisados atualmente e permitem a detecção precoce da LRA, incluindo *kidney injury molecule* (KIM 1), *Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *Interleukin-18* (IL-18), N-acetil-B-D-glucosaminidase (NAG) (VANMASSENHOVE et al., 2013). Esta nova abordagem pode melhorar os resultados clínicos de doentes graves. Syndecan-1 neste estudo mostrou-se significativo em prever a evolução da LRA, pois foi ainda mais expressivo nas formas mais severas de LRA. É provável que um painel de biomarcadores possa proporcionar uma melhor compreensão da natureza e da gravidade de uma injúria renal do que a avaliação pontual de um único biomarcador (MACEDO, 2011).

Em relação à mortalidade, foi observado no estudo uma baixa mortalidade intra-hospitalar (5%). Estes dados corroboram com outros estudo como descreve

Kajimoto et al., (2014), estudo multicêntrico em 2728 pacientes com ICC descompensada a mortalidade foi de 6,8% durante a hospitalização e média de internação de 21 dias, com 72 anos de idade média. Num outro estudo a taxa de mortalidade foi de 7,2% intra-hospitalar, com idade média de 76 anos e maioria mulheres (JOFFE et al., 2013). Ainda em outro estudo com aproximadamente 40.000 pacientes com ICC, a taxa de mortalidade foi de 2,86%, com idade média de 72 anos e maioria masculino (PETERSON et al., 2010). Neste nosso estudo a redução da taxa de mortalidade pode estar correlacionado com a diminuição da idade média.

Este estudo é o primeiro a demonstrar que o syndecan-1 foi preditor independente de mortalidade a curto e longo prazo em pacientes com ICC, mesmo após o controle de diversas variáveis importantes, podendo tornar-se um novo biomarcador nesses pacientes. Em estudo avaliando 730 pacientes portadores de IAM acompanhados durante dois anos, o syndecan-1 esteve associado à mortalidade de forma independente (OSTROWSKI et al., 2013). Um outro estudo correlaciona níveis elevados de syndecan-1 e mortalidade em 30 dias em pacientes pós trauma demonstrando como um preditor independente do aumento da mortalidade após o ajuste de parâmetros (JOHANSSON et al., 2011).

Apesar dos danos do glicocalix estarem geralmente associados com a ativação e disfunção do endotélio, syndecan-1 foi associado com a mortalidade, independentemente da expressão de ICAM - 1 (um marcador de ativação de células endoteliais). Alguns estudos sugerem que a disfunção endotelial está associada a progressão da insuficiência cardíaca e mortalidade a longo prazo em ICC descompensada (TAKISHIMA et al., 2012). Esta é uma possível ligação entre a lesão do glicocalix e maior mortalidade a longo prazo, embora nossos dados demonstraram que esta associação foi independente do nível de nitrito, um marcador da função endotelial. No estudo de Rehm et al., (2007) que descreve a lesão do glicocalix endotelial por isquemia demonstra que não ocorreu mudança nos níveis de ICAM-1 e VCAM-1, apesar da elevação do syndecan-1. Sugere-se que os componentes do glicocalix endotelial circulantes podem ser marcadores mais sensíveis e dissociados dos marcadores de ativação endotelial.

Os marcadores do glicocalix endotelial surgem como componentes específicos da disfunção endotelial, a incorporação das dosagens destes podem ser

de grande valia na prática clínica, pois podem fornecer ferramentas valiosas para monitorar vulnerabilidade vascular, detectar estágios iniciais da doença e estratificar riscos.

Assim, a expressão elevada do biomarcador syndecan-1 nos pacientes com ICC descompensada e sua correlação positiva com a piora da função renal pode ser um preditor de diagnóstico precoce de LRA, além de seu potencial para prever mortalidade em pacientes com ICC admitidos no departamento de emergência, intra-hospitalar e a longo prazo (seis meses) direcionando a terapêutica e prevenindo complicações tardias.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

- Pacientes com ICC descompensada apresentam níveis elevados de syndecan-1 na admissão hospitalar;
- Em pacientes com DRC estável, o syndecan-1 não se mostrou alterado quando comparados com aqueles com função renal normal;
- Syndecan-1 se mostrou útil como preditor de LRA durante a internação hospitalar, tendo poder discriminatório ainda maior naqueles com alto grau de severidade da LRA;
- Syndecan-1 se mostrou útil como preditor de mortalidade em pacientes com ICC descompensado quando medidos na admissão hospitalar.

Referências

7. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA JUNIOR, G. L. et al. Avaliação hemodinâmica na insuficiência cardíaca: papel do exame físico e dos métodos não invasivos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 1, p. e15–e21, jan. 2012.
- ALVELOS, M.; PIMENTEL, R.; PINHO, E.; GOMES, A.; LOURENÇO, P.; TELES, M.J.; ALMEIDA, P.; GUIMARÃES, J.T.; BETTENCOURT, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 6, n.3, p. 476–81, March, 2011.
- ANDRADE, A. C. O.; COTTER, B. R. Endothelial function and cardiovascular diseases in HIV infected patient. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, abr. 2006.
- ANNECKE, T. et al. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. **British journal of anaesthesia**, v. 104, n. 4, p. 414–421, abr. 2010.
- BAGSHAW, S. M. et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 5, p. 1406–1416, 25 fev. 2010.
- BARROS, L. C. N. DE et al. Insuficiência renal aguda em pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada - Reincade. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 34, n. 2, p. 122–129, jun. 2012.
- BARTLETT, A. H.; HAYASHIDA, K.; PARK, P. W. Molecular and cellular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation. **Molecules and cells**, v. 24, n. 2, p. 153–166, 31 out. 2007.
- BASILE, D. P. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. **Kidney international**, v. 72, n. 2, p. 151–156, jul. 2007.
- BECKER, B. F.; CHAPPELL, D.; JACOB, M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. **Basic Research in Cardiology**, v. 105, n. 6, p. 687–701, 22 set. 2010.
- BERTOLUCI, M. C. et al. Disfunção endotelial no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 416–426, mar. 2008.
- BHIMARAJ, A. Remote monitoring of heart failure patients. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, v. 9, n. 1, p. 26–31, mar. 2013.
- BOCCHI, E.A.; MARCONDES-BRAGA, F.G.; BACAL, F.; FERRAZ, A.S.; ALBUQUERQUE, D.; RODRIGUES, D.; et al. Sociedade brasileira de cardiologia. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. **Arq Bras Cardiol**. v.98, n.1, supl. 1, p. 1-33, 2012.

BOZKURT, B.; MANN, D. L. The treatment of heart failure in the 21st century: is the glass half empty or half full? **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, v. 9, n. 1, p. 3–5, mar. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº196/96. Decreto nº 93.933 de janeiro de 1987. Estabelece critérios sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Bioética**, v.4, n.2, supl., p. 15-25, 1996.

BUI, A. L.; HORWICH, T. B.; FONAROW, G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. **Nature reviews. Cardiology**, v. 8, n. 1, p. 30–41, jan. 2011.

CALLEGARI-JACQUES, SIDIA M. **Bioestatística: princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

CARVALHO, M.H.C.; COLACO, A.L.; FORTES, Z.B.; Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, abr. 2006.

CHAPPELL, D.; WESTPHAL, M.; JACOB, M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness: **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 22, n. 2, p. 155–162, abr. 2009.

CHOI, Y. et al. Syndecans as cell surface receptors: Unique structure equates with functional diversity. **Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology**, v. 30, n. 2, p. 93–99, mar. 2011.

CHOWDHURY, P.; CHOUDHARY, R.; MAISEL, A. The Appropriate Use of Biomarkers in Heart Failure. **Medical Clinics of North America**, v. 96, n. 5, p. 901–913, set. 2012.

COLLINS, S. R. et al. The Endothelial Glycocalyx: Emerging Concepts in Pulmonary Edema and Acute Lung Injury. **Anesthesia & Analgesia**, v. 117, n. 3, p. 664–674, set. 2013.

CURRY, F. E.; ADAMSON, R. H. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. **Annals of biomedical engineering**, v. 40, n. 4, p. 828–839, abr. 2012.

DANE, M. J. C. et al. Association of Kidney Function with Changes in the Endothelial Surface Layer. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, 23 jan. 2014.

DAVEL, A. P. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]**, v. 44, n. 9, p. 920–932, set. 2011.

DE BERRAZUETA, J. R. et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 12, n. 5, p. 477–483, 30 mar. 2010.

DRAKE-HOLLAND, A. J.; NOBLE, M. I. M. Update on the important new drug target in cardiovascular medicine - the vascular glycocalyx. **Cardiovascular & hematological disorders drug targets**, v. 12, n. 1, p. 76–81, set. 2012.

ECHAZARRETA, Diego F.. Insuficiencia cardíaca y síndrome cardio-renal. **Insuf. card.**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 5, n. 2, jun. 2010.

EMPERADOR, C.R.; BUSTILLO, G.G.; HERNANDEZ, E.B. El síndrome anemia cardio-renal. **Rev cubana med**, Ciudad de la Habana, v. 49, n. 4, dic. 2010.

ENDEMANN, D. H.; SCHIFFRIN, E. L. Endothelial dysfunction. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 15, n. 8, p. 1983–1992, ago. 2004.

FABBIAN, F. et al. Clinical features of cardio-renal syndrome in a cohort of consecutive patients admitted to an internal medicine ward. **The open cardiovascular medicine journal**, v. 5, p. 220–225, 2011.

FOGO, A. B.; KON, V. The glomerulus – a view from the inside – the endothelial cell. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 42, n. 9, p. 1388–1397, set. 2010.

FÖRSTERMANN, U.; MÜNZEL, T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. **Circulation**, v. 113, n. 13, p. 1708–1714, 4 abr. 2006.

GANDA, A. et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. **Current heart failure reports**, v. 7, n. 2, p. 66–74, jun. 2010.

GIVERTZ, M. M. et al. Acute Decompensated Heart Failure: Update on New and Emerging Evidence and Directions for Future Research. **Journal of Cardiac Failure**, v. 19, n. 6, p. 371–389, jun. 2013.

GODOY, H.L.; SILVEIRA, J.A.; SEGALLA, E.; ALMEIDA, D.R. Hospitalização e mortalidade por insuficiência cardíaca em hospitais públicos no município de São Paulo. **Arq Bras Cardiol**. v. 97, n.5, p. 402-07, 2011.

GUIMARÃES, J.I.; MESQUITA, E.T.; BOCCHI, E.A.; VILAS-BOAS, F.; MONTERA, M.W.; MOREIRA, C.V.M.; BATLOUNI, M. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol**. 2002; 79 (supl 4): 1-30.

GUTIERREZ, E. et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. **European Heart Journal**, v. 34, n. 41, p. 3175–3181, 7 set. 2013.

GRUNDMANN, S. et al. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. **Resuscitation**, v. 83, n. 6, p. 715–720, jun. 2012.

HARALDSSON, B.; NYSTRÖM, J. The glomerular endothelium: new insights on function and structure. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 21, n. 3, p. 258–263, maio 2012.

HOUSE, A.A. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant*. V.25, p. 1416-20, March 2010.

JACOB, M. et al. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. **Basic research in cardiology**, v. 108, n. 3, p. 347, 2013.

JAFRI, L. et al. B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function. **BMC Nephrology**, v. 14, n. 1, p. 117, 2013.

JOFFE, S. W. et al. Improved survival after heart failure: a community-based perspective. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 3, p. e000053, jun. 2013.

JOHANSSON, P. I. et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. **Annals of surgery**, v. 254, n. 2, p. 194–200, ago. 2011.

JOHNSON, F. L. Pathophysiology and etiology of heart failure. **Cardiology clinics**, v. 32, n. 1, p. 9–19, vii, fev. 2014.

KAJIMOTO, K. et al. Low admission heart rate is a marker rather than a mediator of increased in-hospital mortality for patients with acute heart failure syndromes in sinus rhythm. **International journal of cardiology**, v. 171, n. 1, p. 98–100, 15 jan. 2014.

KANNEL, W. B. Incidence and epidemiology of heart failure. **Heart failure reviews**, v. 5, n. 2, p. 167–173, jun. 2000.

KELDER, J. C. et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. **Heart**, v. 97, n. 12, p. 959–963, 8 abr. 2011.

KWON, M.-J. et al. Syndecans play dual roles as cell adhesion receptors and docking receptors. **FEBS Letters**, v. 586, n. 16, p. 2207–2211, jul. 2012.

LAMBAERTS, K.; WILCOX-ADELMAN, S. A.; ZIMMERMANN, P. The signaling mechanisms of syndecan heparan sulfate proteoglycans. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 21, n. 5, p. 662–669, out. 2009.

LARSEN, A. M. et al. High syndecan-1 levels in acute myeloid leukemia are associated with bleeding, thrombocytopenia, endothelial cell damage, and leukocytosis. **Leukemia Research**, v. 37, n. 7, p. 777–783, jul. 2013.

LASSUS, J. et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. **International journal of cardiology**, v. 168, n. 3, p. 2186–2194, 3 out. 2013.

LEI, J. et al. Increased level of soluble syndecan-1 in serum correlates with myocardial expression in a rat model of myocardial infarction. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 359, n. 1-2, p. 177–182, jan. 2012.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of internal medicine**, v. 150, n. 9, p. 604–612, 5 maio 2009.

LEVICK, J. R.; MICHEL, C. C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. **Cardiovascular research**, v. 87, n. 2, p. 198–210, 15 jul. 2010.

LINHARES, J.C.; ALITI, G.B.; CASTRO, R.A.; RABELO, E.R. Prescrição e realização do manejo não farmacológico para pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Rev. Latino-Am. Enfermagem Artigo Original 18(6):[08 Telas] Nov-Dez 2010 www.Eerp.Usp.Br/Rlae.

LIU, L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980-2006. **International journal of cardiology**, v. 149, n. 1, p. 39–45, 19 maio 2011.

LIU, L. et al. Trends in the prevalence of hospitalization attributable to hypertensive diseases among United States adults aged 35 and older from 1980 to 2007. **The American journal of cardiology**, v. 112, n. 5, p. 694–699, 1 set. 2013.

LIU, L.; EISEN, H. J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. **Cardiology clinics**, v. 32, n. 1, p. 1–8, vii, fev. 2014.

LOGEART, D. et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. **International journal of cardiology**, v. 127, n. 2, p. 228–232, 4 jul. 2008.

LUCIANO, E.P.; LUCONI, P.S.; SESSO, R.C.; MELARAGNO, C.S.; ABREU, P.F.; REIS, S.F.S.; FURTADO, R.M.S.; RUIVO, G.F.; Estudo prospectivo de 2151 pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador com abordagem multidisciplinar no Vale do Paraíba, SP. **J Bras Nefrol**, v. 34, n. 3, p. 226-34, Jule/Sep. 2012.

MACEDO, E. Biomarcadores na injúria renal aguda. In: ABENSUR, H. **Biomarcadores na nefrologia**. cap.02; p. 21-34, 2011.

MARKIEWICZ, M. et al. Impact of Endothelial Microparticles on Coagulation, Inflammation, and Angiogenesis in Age-Related Vascular Diseases. **Journal of Aging Research**, v. 2013, p. 1–11, 2013.

MARTI, C. N. et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 16, p. 1455–1469, 16 out. 2012.

MARTINS E SILVA J; SALDANHA, C. **Bioquímica em Medicina - Metodologias e Programas de Estudo**. [s.l.] Colibri, 2010. v. II

MCMURRAY, J. J. V. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European Journal of Heart Failure**, v. 14, n. 8, p. 803–869, 24 jul. 2012.

METRA, M. et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. **European Journal of Heart Failure**, v. 10, n. 2, p. 188–195, fev. 2008.

MORAES, Suzana Alves de et al. Mortalidade por doenças do aparelho circulatório no município de Ribeirão Preto - SP, de 1980 a 2004. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 93, n. 6, Dec. 2009.

NAGAO, T. et al. Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 22, n. 1, p. 77–87, jan. 2007.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1–266, fev. 2002.

NETO, J.M.R. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do Mundo. *Rev SOCESP*. 2004; 14 (1): 1-7.

NOGUEIRA, P.R.; RASSI, S.; CORRÊA, K.S. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. **Arq Bras Cardiol.** v. 95, n. 3, p. 392-98, 2010.

OBEIDAT, M.; OBEIDAT, M.; BALLERMANN, B. J. Glomerular endothelium: A porous sieve and formidable barrier. **Experimental Cell Research**, v. 318, n. 9, p. 964–972, maio 2012.

OSTROWSKI, S. R. et al. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. **Critical care (London, England)**, v. 17, n. 1, p. R32, 22 fev. 2013.

PALEVSKY, P. M. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 61, n. 5, p. 649–672, maio 2013.

PATARROYO-APONTE, M.; COLVIN-ADAMS, M. Evaluation of Patients with Heart Failure. **Cardiology Clinics**, v. 32, n. 1, p. 47–62, fev. 2014.

PETERS-KLIMM, F. et al. Physician and Patient Predictors of Evidence-Based Prescribing in Heart Failure: A Multilevel Study. **PLoS ONE**, v. 7, n. 2, p. e31082, 21 fev. 2012.

PETERSON, P. N. et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. **Circulation. Cardiovascular quality and outcomes**, v. 3, n. 1, p. 25–32, jan. 2010.

PROSEK, J.; AGARWAL, A.; PARIKH, S. V. Cardiorenal syndrome and the role of ultrafiltration in heart failure. **Current heart failure reports**, v. 10, n. 1, p. 81–88, mar. 2013.

QIAN, J.; FULTON, D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. **Frontiers in physiology**, v. 4, p. 347, 2013.

REHM, M. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. **Circulation**, v. 116, n. 17, p. 1896–1906, 23 out. 2007.

REITSMA, S. et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 454, n. 3, p. 345–359, 9 maio 2007.

ROGER, V. L. et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, n. 1, p. e2–e220, 3 jan. 2012.

RONCO, C.; CICOIRA, M.; MCCULLOUGH, P. A. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 12, p. 1031–1042, 18 set. 2012.

RONCO, C.; MAISEL, A. Volume Overload and Cardiorenal Syndromes: volume overload and cardiorenal syndromes. **Congestive Heart Failure**, v. 16, p. Si–Siv, 23 jul. 2010.

SALLISALMI, M. et al. Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 56, n. 3, p. 316–322, mar. 2012.

SARRAF, M.; MASOUMI, A.; SCHRIER, R.W.; Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*, v.9, n.12, p. 2013-26. December 2009.

SCHIFFRIN, E. L. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 38 Suppl 2, p. S3–6, nov. 2001.

SCRUTINIO, D. et al. Detection and prognostic impact of renal dysfunction in patients with chronic heart failure and normal serum creatinine. **International Journal of Cardiology**, v. 147, n. 2, p. 228–233, mar. 2011.

SHECHTER, M. et al. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 11, n. 6, p. 588–593, 30 abr. 2009.

SLACK, A. J. et al. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis - an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 37, n. 10, p. 989–997, maio 2013.

SNOEIJIS, M. G. et al. Acute ischemic injury to the renal microvasculature in human kidney transplantation. **American journal of physiology. Renal physiology**, v. 299, n. 5, p. F1134–1140, nov. 2010.

SUETA, C.A.; ADAMS JUNIOR, K.F. Manejo da Insuficiência Cardíaca Congestiva. In: RUNGE, M.S.; OHMAN, E.M. **Cardiologia de Netter**. Artmed, 2006. cap. 17, p.191-98.

TAKISHIMA, I. et al. Predictive value of serial assessment of endothelial function in chronic heart failure. **International journal of cardiology**, v. 158, n. 3, p. 417–422, 26 jul. 2012.

TENG, Y. H.-F.; AQUINO, R. S.; PARK, P. W. Molecular functions of syndecan-1 in disease. **Matrix Biology**, v. 31, n. 1, p. 3–16, jan. 2012.

THAKAR, C. V.; PARIKH, P. J.; LIU, Y. Acute kidney injury (AKI) and risk of readmissions in patients with heart failure. **The American journal of cardiology**, v. 109, n. 10, p. 1482–1486, 15 maio 2012.

THIERER, J. Insuficiencia cardíaca, disfunción renal y anemia: síndrome cardiorrenal. *Rev Insuf Cardíaca* 2007; vol II; 4: 175-186.

TODA, N. Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation. **Pharmacology & therapeutics**, v. 133, n. 2, p. 159–176, fev. 2012.

VANMASSENHOVE, J. et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 28, n. 2, p. 254–273, fev. 2013.

VLAHU, C. A. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 23, n. 11, p. 1900–1908, nov. 2012.

WANG, J.-B. et al. Negative correlation between serum syndecan-1 and apolipoprotein A1 in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, v. 50, n. 2, p. 111–115, 5 ago. 2010.

WEINBAUM, S.; TARBELL, J. M.; DAMIANO, E. R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. **Annual review of biomedical engineering**, v. 9, p. 121–167, 2007.

XIAN, X.; GOPAL, S.; COUCHMAN, J. R. Syndecans as receptors and organizers of the extracellular matrix. **Cell and tissue research**, v. 339, n. 1, p. 31–46, jan. 2010.

Apêndices

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

Título da Pesquisa: SYNDECAN -1 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA : ASSOCIAÇÃO COM A FUNÇÃO RENAL E MORTALIDADE

Pesquisadores: Alexandre Braga Libório/ Fernanda Macedo de Oliveira Neves

Prezado (a) participante,

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Este estudo pretende avaliar pacientes com doença cardíaca e as alterações nos rins que procuram o serviço de emergência deste hospital. Trata-se de uma pesquisa de observação, significando que seu tratamento não será alterado de forma alguma pela sua participação na pesquisa.

Para tanto peço autorização para que o você participe deste estudo.

Ao participar desta pesquisa você será convidado a responder algumas questões que buscam caracterizar o ambiente que você vive, seu passado médico e medicações em uso. Também serão coletado dados da sua história como exames laboratoriais anteriores, dados sobre sua doença e por seguinte será coletada uma amostra de sangue (5ml – uma colher de sopa) e uma amostra de urina (5ml – uma colher de sopa) que serão armazenadas para posterior realização de exames. Esses exames que serão realizados não são da prática médica do dia a dia e tem a finalidade de avaliar lesões nos rins em estágios bem iniciais.

A amostra de sangue será processada e guardada uma amostra de soro (sangue sem as células). Essa amostra de soro e de urina serão guardadas em um congelador especial (-80°C) e será utilizada para a pesquisa da qual você está fazendo parte.

O material armazenado será identificado por código, sendo mantido o seu sigilo e o seu acesso ao material guardado será garantido através do contato com o pesquisador que encontra-se abaixo.

Após um período de seis meses, o material será descartado de forma apropriada. Essas amostras pertencem a você e apenas ficarão sob nossa guarda durante o período necessário para realizar a pesquisa. Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a resposta dos questionários, sem nenhum prejuízo para você.

Haverá risco mínimo para você ao participar dessa pesquisa. Poderá sentir desconforto durante a picada da agulha para a coleta do sangue e qualquer constrangimento será evitado mantendo-se o sigilo da sua pessoa.

A sua participação possibilitará o levantamento de informações sobre a sua saúde e favorecerá o estabelecimento de estratégias para melhorar o atendimento prestado nessa instituição.

As informações serão utilizadas em trabalhos, divulgadas em congressos ou publicadas em revista científica, sem permitir que você seja identificado. Acredita-se que a realização deste estudo terá como benefícios a melhoria da qualidade da assistência nesta instituição, atendendo-o de forma individualizada, conforme as reais necessidades do paciente.

Você poderá ter acesso às informações e poderá tirar dúvidas sobre este trabalho em qualquer momento. Você terá a liberdade de desistir de participar, sem que isso lhe cause problemas no seu acompanhamento na instituição. Caso o Sr (a) aceite participar da pesquisa NÃO receberá pagamento ou gratificação pela participação no estudo. Este termo será realizado em duas vias, permanecendo uma com o (a) senhor (a) e outra com a pesquisadora.

Estaremos à disposição para dar informações sobre o nosso trabalho. Caso o senhor (a) precise entrar em contato com a gente, nosso endereço e telefone estão abaixo:

Endereço da responsável pela pesquisa

Fernanda Macedo de Oliveira Neves
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes
Endereço: Rua Frei Cirilo 3480, Cajazeiras.
Telefone para contato: (85)9149-5241.
Horário de atendimento: segunda – sexta das 8:00 às 17:00 horas.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

Eu, _____, portador (a) da cédula de identidade _____, declaro que, após leitura detalhada do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.
E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Assinatura do participante	Assinatura do responsável pela coleta de dados	DIGITAL
Assinatura da testemunha	Assinatura do Pesquisador	

APÊNDICE B – Roteiro da coleta de dados

Prontuário: _____

1 - DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Nome: _____

1. Sexo: 1() masculino 2() feminino

2. Idade: _____ Data nascimento ____/____/____

3. Grau de escolaridade: 1() analfabeto; 2() 1º grau incompleto; 3() 1º grau completo;

4() 2º grau incompleto; 5() 2º grau completo; 6() superior incompleto;

7() superior completo.

4. Estado civil: 1() solteiro; 2() casado/união estável; 3() viúvo; 4() divorciado/separado.

5. Mora: 1() sozinho; 2() cônjuge e/ou filhos, quantos filhos? ____; 3() com familiares, _____ quais?

6. _____ Religião:

7. Naturalidade: _____

8. Procedência: 1() Fortaleza; 2() Interior Ceará; 3() outro estado:

8. Cor da pele: 1() branca 2() não branca (preta/parda/indígena)

9. Renda mensal (R\$): _____

10. Atividade laboral: 1() ativo; 2() aposentado; 3() aposentado, mas desempenha funções remuneradas; 4() trabalha em casa, sem remuneração; 5() outros, especificar: _____

2 - DADOS CLÍNICOS

11. Última consulta médica ____/____; Especialidade

12. Familiares com alterações cardiovasculares: () não () sim

Quem: _____

13. Co-morbidades existentes: () DAC, qual? _____ () dislipidemia

() DM

() HAS () valvulopatias () outras,

especificar: _____

14. Etiologia da IC: () congênita () hipertensiva () chagásica () isquêmica (

) valvar

() tóxicos () infiltrativa () pós-miocardite () dilatada idiopática

15. Classe funcional NYHA: () classe I/II () classe III/IV

16. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo: _____ Data: _____

17. Uso de medicamentos:

18. Creatinina prévia (valor/data): _____

19. Dados gasometria: Dados gasométricos: data ____/____

pH:

paCO₂:

Bic:

Cloro:

20. Exames laboratoriais:
