

## Microalbuminúria é um Marcador Prognóstico Independente em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica

*Microalbuminuria is an Independent Prognostic Marker in Patients with Chronic Heart Failure*

Humberto Villacorta, Paula de Vilhena Ferradaes, Evandro Tinoco Mesquita, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega  
Universidade Federal Fluminense - Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Niterói, RJ, Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A microalbuminúria tem sido descrita como um fator de risco para doenças cardiovasculares e renais progressivas. Pouco se sabe sobre seu valor prognóstico em pacientes (pts) com Insuficiência Cardíaca (IC) estabelecida.

**Objetivo:** Avaliar o papel da microalbuminúria como um marcador de prognóstico em pacientes com IC crônica recebendo medicação padrão.

**Métodos:** De janeiro de 2008 até setembro de 2009, 92 pacientes com IC crônica foram prospectivamente incluídos. A idade média foi de  $63,7 \pm 12,2$  e 37 (40,7%) eram do sexo masculino. A média de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi de  $52,5 \pm 17,5\%$ . Pacientes em diálise foram excluídos. A Concentração de Albumina Urinária (CAU) foi determinada em primeira amostra de urina da manhã. O tempo decorrido até o primeiro evento (internação por IC, consulta no departamento de emergência por IC ou morte cardiovascular) foi definido como endpoint. O seguimento médio foi de  $11 \pm 6,1$  meses.

**Resultados:** No momento da inclusão no estudo, 38 (41,3%) pacientes tinham microalbuminúria e nenhum paciente teve albuminúria evidente. Pacientes com microalbuminúria apresentaram menor fração de ejeção ventricular esquerda do que o restante dos indivíduos ( $47,9 \pm 18,5$  vs.  $54,5 \pm 17,7\%$ ,  $p = 0,08$ ). A CAU apresentou-se maior em pacientes com eventos (mediana 59,8 vs. 18 mg/L,  $p = 0,0005$ ). Sobrevida livre de eventos foi menor nos pacientes com microalbuminúria quando comparados com albuminúria normal ( $p < 0,0001$ ). As variáveis independentes relacionadas a eventos cardíacos foram CAU (taxa de risco  $p < 0,0001 = 1,02$ , 95% CI = 1,01-1,03 por 1-U aumento da CAU), e histórico de infarto do miocárdio ( $p = 0,025$ , IC = 3,11, 95% IC = 1,15-8,41).

**Conclusão:** A microalbuminúria é um marcador prognóstico independente em pacientes com IC crônica. Pacientes com microalbuminúria tinham tendência para FEVE inferior. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):62-69)

**Palavras-chave:** Albuminúria, insuficiência cardíaca, doenças renais, prognóstico.

### Abstract

**Background:** Microalbuminuria has been described as a risk factor for progressive cardiovascular and renal diseases. Little is known about its prognostic value in patients (pts) with established heart failure (HF).

**Objective:** To assess the role of microalbuminuria as a prognostic marker in patients with chronic HF receiving standard medication.

**Methods:** From January 2008 through September 2009, 92 pts with chronic HF, were prospectively included. Mean age was  $63.7 \pm 12.2$  and 37 (40.7%) were male. Mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $52.5 \pm 17.5\%$ . Pts under dialysis were excluded. Urinary albumin concentration (UAC) was determined in first morning spot sample of urine. Time to first event (HF hospitalization, emergency department visit for HF or cardiovascular death) was defined as endpoint. Mean follow-up was  $11 \pm 6.1$  months.

**Results:** At the time of inclusion in the study, 38 (41.3%) pts had microalbuminuria and no patient had overt albuminuria. Pts with microalbuminuria had lower left ventricular ejection fraction than the rest of the individuals ( $47.9 \pm 18.5$  vs  $54.5 \pm 17.7\%$ ,  $p=0.08$ ). UAC was higher in patients with events (median 59.8 vs 18 mg/L,  $p=0.0005$ ). Event-free survival was lower in pts with microalbuminuria as compared with normoalbuminuria ( $p<0.0001$ ). Independent variables related to cardiac events were UAC ( $p<0.0001$ , hazard ratio=1.02, 95% CI=1.01 to 1.03 per 1-U increase of UAC), and previous myocardial infarction ( $p=0.025$ , HR=3.11, 95% CI=1.15 to 8.41).

**Conclusion:** Microalbuminuria is an independent prognostic marker in pts with chronic HF. Pts with microalbuminuria had a trend for lower LVEF. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):62-69)

**Keywords:** Albuminuria, heart failure, kidney diseases, prognosis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Humberto Villacorta Junior •

Visconde de Silva, 154/402, Humaitá – 22271-090 – Rio de Janeiro – RJ, Brasil  
E-mail: hvillacorta@cardiol.br, huvillacorta@globo.com

Artigo recebido em 15/03/11; revisado recebido em 13/06/11; aceito em 22/06/11.

## Introdução

A Concentração de Albumina Urinária (CAU) tem sido descrita como um fator de risco para doenças cardiovasculares e renais progressivas<sup>1-4</sup>. A prevalência de microalbuminúria em pacientes com hipertensão e diabetes é de 10% a 15%, e 15% para 20%, respectivamente, sendo maior do que a prevalência em indivíduos da população geral para os quais os valores de 6% a 8% foram descritos<sup>1,2</sup>. Níveis superiores de excreção de albumina podem ser um marcador de lesão vascular difusa, inflamação sistêmica, ativação do sistema renina-angiotensina, ou insuficiência renal precoce. Muitas dessas anomalias também ocorrem na Insuficiência Cardíaca (IC). A CAU tem estado associada ao aumento da mortalidade, não só em pacientes com diabetes e hipertensão<sup>5-9</sup>, mas também na população em geral<sup>3,4</sup>. No entanto, pouco se sabe sobre o valor prognóstico da microalbuminúria em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida. Portanto, neste estudo, avaliamos a prevalência e o valor prognóstico da microalbuminúria em pacientes com IC crônica estável.

## Métodos

De janeiro de 2008 até setembro de 2009, 92 pacientes com IC crônica, classe funcional II a IV da New York Heart Association (NYHA), foram prospectivamente incluídos. Os pacientes foram recrutados na Clínica de Insuficiência Cardíaca do nosso Hospital Universitário. O diagnóstico de IC foi feito com base no histórico médico, sintomas em curso, e anamnese. Nos casos em que o diagnóstico clínico de IC era incerto, peptídeo natriurético do tipo B (PNB) foi medido (Triage, Biosite Inc., San Diego, EUA). Os pacientes haviam permanecido clinicamente estáveis por pelo menos três meses antes do estudo e encontravam-se sob dose estável de inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA), e um betabloqueador, a não ser em casos de contraindicação. Em todos os pacientes, a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) foi avaliada por ecocardiografia pelo método de Simpson. A FEVE média de toda a população foi de  $52,5 \pm 17,5\%$ . Pacientes com  $FEVE \leq 50\%$  foram considerados como tendo IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), enquanto os pacientes com  $FEVE > 50\%$  foram classificados como IC com fração de ejeção normal (ICFEN). Pacientes em diálise foram excluídos. O Comitê de Ética do hospital aprovou o projeto, e consentimento livre e esclarecido escrito foi obtido de todos os pacientes.

Foram colhidas amostras de sangue venoso e analisadas no laboratório local. A creatinina sérica foi medida usando técnicas padrão. Creatinina sérica, idade, raça e gênero foram usados para calcular a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) utilizando a equação do estudo de Modificação da Dieta em Doença Renal (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)). A primeira amostra de urina matinal foi coletada com o paciente em posição vertical e imediatamente transportada para o laboratório. A CAU foi determinada por meio de um ensaio turbidimétrico (Bioclin, Quibasa Química Básica, Belo Horizonte, Brasil)

e a microalbuminúria foi definida como CAU 25 a 200 mg/L, de acordo com as instruções do fabricante. A CAU foi determinada no momento basal e após seis meses.

Os pacientes foram acompanhados em nosso ambulatório de IC, com visitas a cada três meses. O seguimento médio foi de  $11 \pm 6,1$  meses. O *endpoint* primário do estudo foi um desfecho composto de óbito por causa cardiovascular, internação por IC, consulta no departamento de emergência devido a IC exigindo diuréticos intravenosos. Todos os *endpoints* foram julgados independentemente.

Os valores são expressos como valores médios  $\pm$  DP ou número absoluto e percentual. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com a utilização do teste *t* não pareado para amostras independentes ou o teste do Qui-quadrado, quando apropriado. Variáveis sem distribuição gaussiana são expressas como mediana e intervalo interquartil e foram analisadas utilizando o teste de Mann-Whitney. Curvas de sobrevida livre de eventos Kaplan-Meier foram construídas e comparadas pelo teste de log-rank. Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para investigar a associação prospectiva entre CAU e eventos durante o período de seguimento.

## Resultados

A idade média da população era de  $63,6 \pm 12,2$  anos e 36 (39,1%) dos pacientes eram do sexo masculino. Cinquenta e oito (63%) pacientes estavam na classe funcional II da NYHA, 26 (28,3%) na classe III, e oito (8,7%) na classe IV. A CAU mediana foi de 21 mg/dL (faixa interquartil 9,72-50,95). Trinta e oito (41,3%) pacientes apresentavam microalbuminúria e nenhum paciente apresentava macroalbuminúria. As características basais dos pacientes com e sem microalbuminúria são apresentadas na tabela 1. Não houve diferenças em relação às características basais entre os grupos, exceto que os pacientes com microalbuminúria apresentavam uma tendência para menor FEVE. No entanto, os valores médios de CAU não foram diferentes em pacientes com  $FEVE \leq 50\%$  em comparação com  $FEVE > 50\%$ , como mostrado na figura 1. Não houve correlação entre a CAU e a creatinina sérica ( $r = 0,06$ ,  $p = 0,82$ ). Da mesma forma, nenhuma correlação foi encontrada entre a CAU e TFG ( $r = -0,04$ ,  $p = 0,84$ ).

Vinte e sete (29,3%) pacientes apresentaram um evento durante o seguimento. A CAU basal foi maior nesses pacientes, como mostrado na figura 2. No entanto, não houve mudança significativa na prorrogação da CAU em pacientes com ou sem eventos. Pacientes com eventos também se mostraram mais propensos a ter uma FEVE reduzida. A comparação univariada de pacientes com e sem eventos é mostrada na tabela 2. A sobrevida livre de eventos foi menor nos pacientes com microalbuminúria quando comparados com albuminúria normal, como mostrado na figura 3. Usando modelos de riscos proporcionais de Cox, apenas microalbuminúria (variável contínua) e histórico de infarto do miocárdio foram preditores independentes de eventos (tabela 3).

## Discussão

Neste estudo, observamos que os pacientes com IC que evoluem com microalbuminúria têm pior prognóstico, apesar de tratamento otimizado. Esse é um achado importante, visto que 40% dos pacientes com IC crônica no nosso estudo apresentavam microalbuminúria. Curiosamente, nenhuma diferença em relação às características basais foi observada entre pacientes com e sem microalbuminúria, sugerindo que CAU elevada estava relacionada à IC propriamente dita e não à presença de comorbidades. É interessante destacar que a CAU não se alterou significativamente ao longo do tempo em grupos com ou sem eventos.

Neste estudo, a microalbuminúria prevaleceu mesmo em pacientes sem hipertensão ou diabetes, sugerindo que essas alterações não são a causa de aumento da excreção de albumina.

Embora a microalbuminúria tenha sido descrita como um fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e de mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos<sup>5,9</sup> e pacientes diabéticos<sup>7</sup> e também na população em geral<sup>3,4</sup>, só recentemente tem sido estudada em pacientes com IC estabelecida. Exames de urina para proteinúria foram realizados no início do estudo em um

subgrupo de pacientes nos Estudos de Disfunção Ventricular Esquerda (SOLVD)<sup>10</sup> e nos ensaios de Sobrevida e Ampliação Ventricular (SAVE)<sup>11</sup>. A prevalência de proteinúria nesses estudos foi de 3% e 15%, respectivamente. Por sua vez, van de Wal e cols.<sup>12</sup>, utilizando a razão de albumina urinária/creatinina, encontraram maior prevalência, relatando que 32% de seus pacientes tinham microalbuminúria. Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com ou sem microalbuminúria, mas um pequeno número de pacientes foi incluído. Neste estudo, no entanto, não foram relatados dados sobre os resultados.

Apenas dois estudos recentes avaliaram o valor prognóstico de microalbuminúria em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida. No estudo CHARM<sup>13</sup>, um ensaio clínico em que a candesartana foi avaliada em pacientes com IC, a microalbuminúria foi encontrada em 30% dos pacientes, enquanto a macroalbuminúria foi observada em 11%. A albuminúria (como uma variável categórica ou contínua) foi preditor independente de mortalidade por todas as causas e internação por IC, quando adicionada à análise de regressão de Cox com 33 características basais como covariáveis. A candesartana não reduziu ou preveniu a excreção urinária de albumina. Em outro ensaio clínico, dados retrospectivos sobre a microalbuminúria também foram relatados. Nos ensaios

**Tabela 1 – Características basais de pacientes com e sem microalbuminúria**

Características	Microalbuminúria n=38	Normoalbuminúria n=54	Valor de p
Idade (anos)	62,8±11,6	64,5±12,7	0,52
Sexo masculino	15 (39,5%)	21 (38,8%)	0,52
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,8±4,1	27,2±3,8	0,47
Hipertensão	26 (68,4%)	43 (79,6%)	0,32
Diabete melito	14 (36,8%)	15 (27,7%)	0,48
Causa isquêmica	24 (63,1%)	35 (64,8%)	0,87
Histórico de IM	5 (13,1%)	10 (18,5%)	0,69
Acidente vascular cerebral	2 (5,2%)	1 (1,8%)	0,56
Classe NYHA	1,9±0,84	2,08±0,94	0,39
PA sistólica (mmHg)	121±22	120±19	0,82
PA diastólica (mmHg)	73±9	74±11	0,63
Frequência cardíaca (bpm)	71±10	72±12	0,66
IECA ou BRA	35 (92,1%)	51 (94,4%)	0,42
Betabloqueadores	25 (75,7%)	44 (81,4%)	0,70
Espironolactona	13 (39,3%)	16 (30,7%)	0,55
Diuréticos	33 (86,8%)	45 (83,3%)	0,64
Hemoglobina (mg/dL)	13,7±1,6	13,3±1,4	0,19
Creatinina (mg/dL)	1±0,34	0,91±0,29	0,13
TFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	80,1±11,7	79,1±10,7	0,68
FEVE (%)	47,9±18,5	54,5±17,7	0,08

IECA - inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA - bloqueadores dos receptores da angiotensina; IMC - índice de massa corporal; TFG - taxa de filtração glomerular; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM - infarto do miocárdio; NYHA - New York Heart Association; PA - Pressão arterial.

GISSI-HF, a prevalência de micro e macroalbuminúria foi de 20% e 5,4%, respectivamente<sup>14</sup>. Houve um aumento progressivo significativo na taxa ajustada de mortalidade na população do estudo e no subgrupo de pacientes sem diabetes ou hipertensão (taxa de risco, 1,12; IC 95%, 1,05-1,18 por aumento de 1-U do log da razão albumina/creatinina). Tratamentos randomizados (ácidos graxos poliinsaturados n-3 ou rosuvastatina) não tiveram grande impacto na excreção de albumina.

Descobrimos que a microalbuminúria foi um preditor independente de eventos quando avaliada como uma

variável contínua. Esse achado sugere que mesmo um aumento da CAU dentro da faixa “normal” está associado ao aumento do risco de internação ou óbito. O mesmo achado foi observado nos ensaios CHARM e GISSI-HF. Resultados semelhantes foram descritos em pacientes com doença arterial coronariana estável<sup>15</sup>.

Neste estudo, a microalbuminúria prevaleceu mesmo em pacientes sem hipertensão ou diabetes, sugerindo que essas alterações não são a causa de aumento da excreção de albumina. Da mesma forma, não foi observada nenhuma correlação entre a CAU e a creatinina ou entre a CAU e a TFG. Além disso, a

**Tabela 2 – Comparação univariada dos pacientes com e sem eventos cardiovasculares durante o período de seguimento**

Características	Com eventos n = 27	Nenhum evento n = 65	Valor de p
Idade (anos)	62,1 ± 11,8	63,9 ± 13	0,55
Sexo masculino	10 (37%)	26 (40%)	0,55
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 3,8	27,8 ± 3,4	0,48
Hipertensão	20 (74,1%)	49 (84,5%)	0,25
Diabete melito	9 (33,3%)	20 (30,7%)	0,7
Causa isquêmica	18 (66,6%)	41 (63%)	0,74
Histórico de IM	6 (22,2%)	9 (13,8%)	0,13
Acidente vascular cerebral	2 (7,4%)	1 (1,5%)	0,20
Classe NYHA	2,1 ± 0,76	1,9 ± 0,96	0,29
PA sistólica (mmHg)	119 ± 25	121 ± 22	0,71
PA diastólica (mmHg)	71 ± 12	74 ± 14	0,30
Frequência cardíaca (bpm)	73 ± 12	72 ± 13	0,72
IECA ou BRA	25 (92,6%)	61 (93,8%)	1,00
Betabloqueadores	20 (74%)	49 (75,3%)	0,89
Espironolactona	10 (37%)	19 (29,2%)	0,46
Diuréticos	24 (88,8%)	54 (83%)	0,75
CAU basal (mg/L)	58,9 (14,9 - 88,4)	18 (7,3 - 26)	0,0005
CAU em 6 meses (mg/L)	55,4 (19,6 - 88,4)	15,8 (12,1 - 23,9)	0,0039
Variação da CAU (mg/L)	7,25 (-20,9 - 22)	2,27 (-10,5 - 15,1)	0,98
Hemoglobina (mg/dL)	13,5 ± 1,9	13,5 ± 1,3	0,96
Creatinina (mg/dL)	1,04 ± 0,43	0,91 ± 0,24	0,31
TFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	82,3 ± 10,3	78,7 ± 11,7	0,19
FEVE (%)	45,3 ± 15,8	57,6 ± 16,8	0,003

IECA - inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA - bloqueadores dos receptores da angiotensina; IMC - índice de massa corporal; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM - infarto do miocárdio; NYHA - New York Heart Association; CAU - concentração de albumina urinária (mediana e faixa interquartil); TFG - taxa de filtração glomerular.

**Tabela 3 – Preditores independentes de eventos cardíacos usando o modelo de risco proporcional de Cox**

Variável	Razão de Risco	IC de 95%	Valor de p
Microalbuminúria	1,02*	1,01 - 1,03	<0,0001
Histórico de IM	3,11	1,15 - 8,41	0,025

IC - intervalo de confiança; IM - infarto do miocárdio; \* - Por aumento de 1 unidade da concentração de albumina urinária.

CAU foi um preditor de eventos independentemente da função renal, avaliada pela creatinina ou TFG e FEVE.

Os mecanismos subjacentes à albuminúria em pacientes com IC não são conhecidos. Anormalidades renais foram observadas em pacientes com aumento de CAU<sup>16,17</sup> e a microalbuminúria tem sido sugerida como um marcador de dano renal precoce. Embora a microalbuminúria tenha sido observada na presença de função renal normal, avaliada por instrumentos tradicionais, tais como creatinina e TFG estimada<sup>12</sup>, é possível que anomalias renais sejam evidentes quando se utilizam marcadores mais sensíveis da função renal. De fato, em um estudo em pacientes diabéticos com função renal normal (TFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a CAU esteve significativamente correlacionada com a cistatina C, um marcador sensível de insuficiência renal, tanto em pacientes com normoalbuminúria quanto com microalbuminúria. Por sua vez, ela não esteve correlacionada com a creatinina sérica ou com o *clearance* de creatinina calculado<sup>18</sup>. Em outro estudo,

a lipocalina associada a gelatinase neutrofílica (NGAL), outro marcador precoce de lesão tubular, mostrou-se elevada em pacientes com IC e semelhante ao aumento da CAU<sup>19</sup>. A relação da CAU com esses marcadores de insuficiência renal precisa ser definida em estudos de seguimento prospectivo.

Outra hipótese possível é que a microalbuminúria pode estar relacionada à congestão subclínica. Na IC crônica, congestão venosa pode estar ausente mesmo na presença de altas pressões de enchimento<sup>20</sup>. Pacientes com IC são frequentemente readmitidos ao hospital depois de uma internação índice, tendo sido observada congestão não reconhecida<sup>21</sup>. De fato, observa-se que a pressão venosa central é mais importante do que o índice cardíaco como preditor de óbito em uma ampla população de pacientes com doença cardiovascular, incluindo a IC<sup>22</sup>. A congestão venosa também tem estado relacionada à insuficiência renal em pacientes com IC<sup>22,23</sup>. Portanto, a microalbuminúria pode ser um marcador de insuficiência renal precoce e congestão pré-clínica.

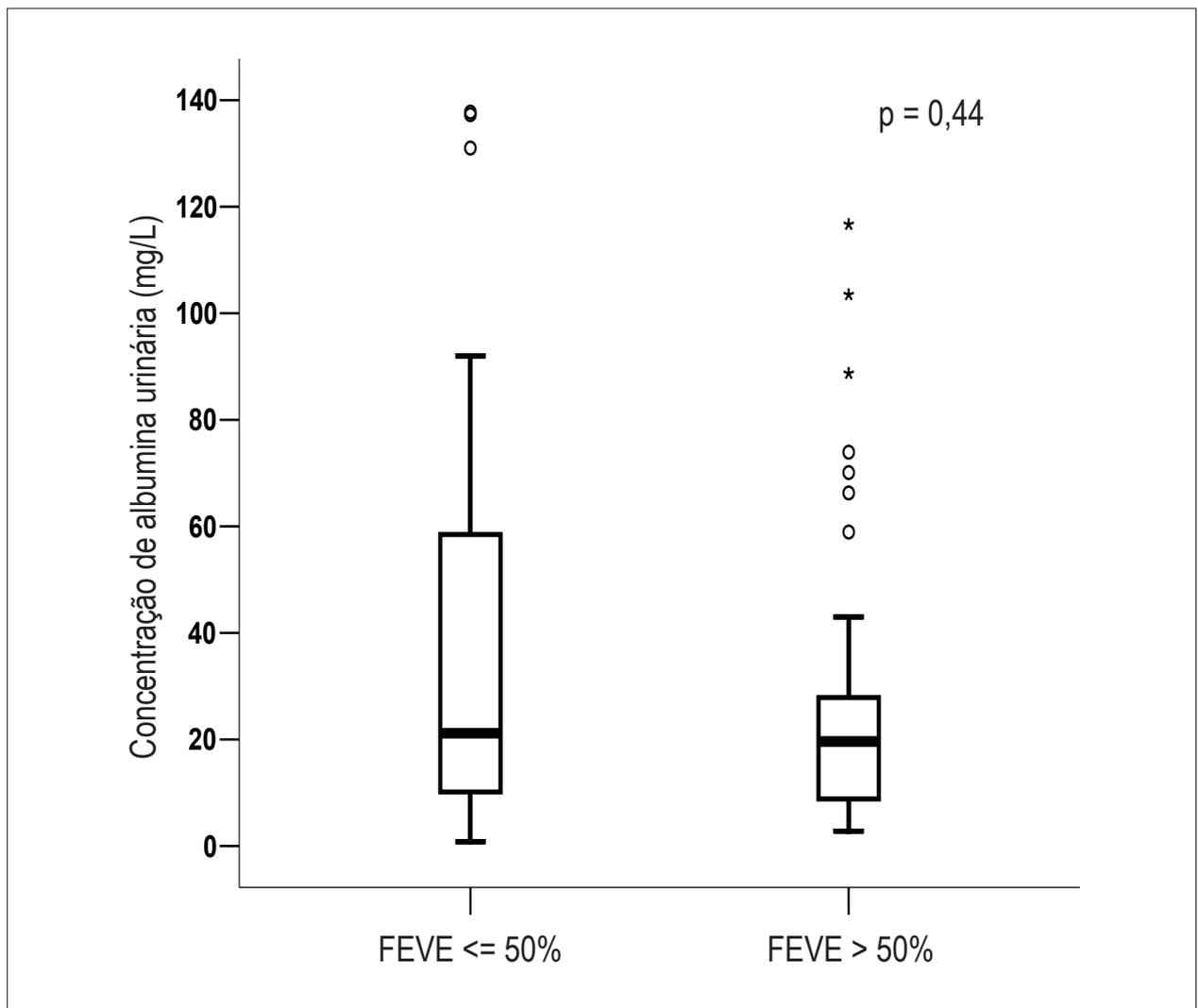


Fig. 1 – Concentração de albumina urinária em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (FEVE ≤ 50%) versus fração de ejeção normal (FEVE > 50%).

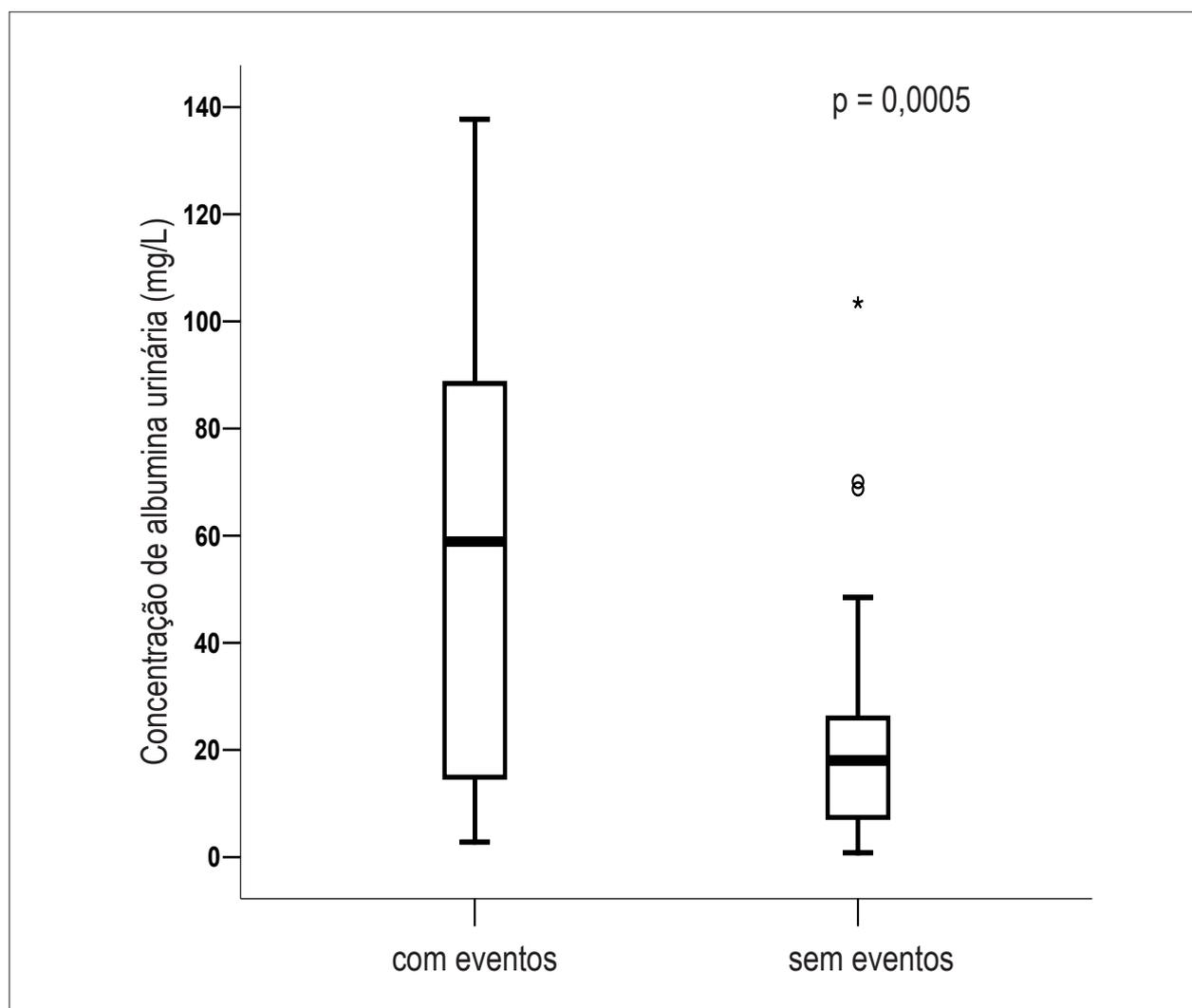


Fig. 2 – Concentração de albumina urinária em pacientes com e sem eventos cardíacos durante o seguimento.

A disfunção endotelial generalizada também tem sido implicada na gênese da albuminúria<sup>12,24,25</sup>. Pacientes com IC têm a função endotelial anormal e isso pode explicar, pelo menos em parte, a alta prevalência de microalbuminúria em IC.

Algumas limitações deste estudo devem ser abordadas. Primeiramente, este é um estudo unicêntrico de pequeno porte. Portanto, nossos dados precisam ser validados em estudos prospectivos maiores. Em segundo lugar, nós não medimos biomarcadores importantes da função renal, tais como a cistatina C e NGAL. O PNB foi medido em um pequeno subgrupo de pacientes, o que limitou a análise estatística.

Apesar dessas limitações, este foi um estudo prospectivo longitudinal com informações relevantes sobre o prognóstico em pacientes com IC estável, usando um método simples e barato que pode ser facilmente utilizado na prática clínica diária. Estudos em uma grande população abordando o curso natural de microalbuminúria na IC crônica e do potencial de alvo de tratamento são necessários.

## Conclusão

Constatamos que a microalbuminúria é comum em pacientes com IC crônica, apesar do tratamento ótimo, sendo independentemente relacionada ao prognóstico. Pacientes com microalbuminúria tinham tendência para FEVE inferior.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Paula de Vilhena Ferradaes pela Universidade Federal Fluminense.

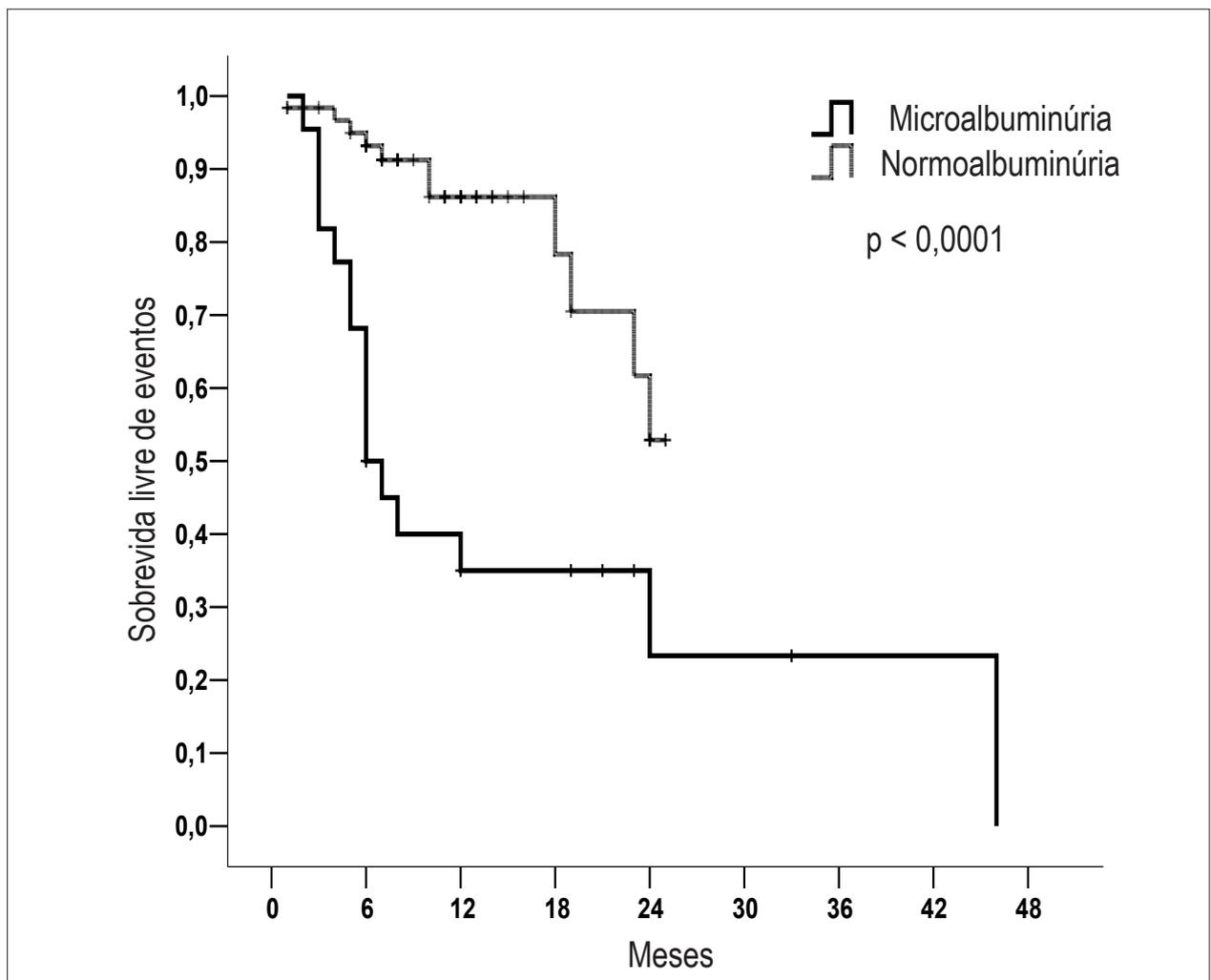


Fig. 3 – Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivida livre de eventos em pacientes com microalbuminúria contra normoalbuminúria.

## Referências

- Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int.* 2002;61(6):2165-75.
- Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factor and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001;249(6):519-26.
- Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005;112(7):969-75.
- Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WN, Kors JA, de Jong PE, et al. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population: The PREVEND (Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease) Study. *Eur Heart J.* 2000;21(23):1922-7.
- Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus: Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol.* 1997;80(2):164-9.
- Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3851-8.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286(4):421-6.
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303(5):423-9.
- Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension.* 2005;46(1):33-7.
- Capes SE, Gerstein HC, Negassa A, Yusuf S. Enalapril prevents clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction. *Diabetes Care.* 2000;23(3):377-80.

## Artigo Original

11. Jose P, Tomson C, Skali H, Rouleau J, Braunwald E, Arnold JM, et al. Influence of proteinuria on cardiovascular risk and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1725-7.
12. van de Wal RMA, Asselbergs FW, Plokker HWT, Smilde TDJ, Lok D, van Veldhuisen DJ, et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2005;11(8):602-6.
13. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009;374(9689):543-50.
14. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2010;31:65-72.
15. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, Jablonski KA, Rice MM, Steffes M, et al. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;116(23):2687-93.
16. Carrie BJ, Hilberman M, Schroeder JS, Myers BD. Albuminuria and the permselective properties of the glomerulus in cardiac failure. *Kidney Int*. 1980;17(4):507-14.
17. Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, Navis G, de Zeeuw D, de Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal function abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(10):1882-8.
18. Kravaritou M, Thanopoulou A, Karamanos B, Kofinis A, Noutsou M, Spanou E, et al. Evidence that even "normal" albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85(3):317-21.
19. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):997-1000.
20. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(1 supl.1):3-70.
21. Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119 (12 Suppl 1):S3-S10.
22. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):582-8.
23. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-96.
24. Giannattasio C, Achilli F, Grappiolo A, Failla M, Meles E, Gentile G, et al. Radial artery-flow mediated dilatation in heart failure patients: effects of pharmacological and nonpharmacological treatment. *Hypertension*. 2001;38(6):1451-5.
25. Varin R, Mulder P, Tamion F, Richard V, Henry JP, Lallemand F, et al. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation*. 2000;102(3):351-6.