

Relação entre a Razão Nitrogênio Ureico/Creatinina e Prognóstico de Insuficiência Cardíaca em Todo o Espectro da Fração de Ejeção

Relationship between BUN/Cr and Prognosis of HF Across the Full Spectrum of Ejection Fraction

Yuan Kang,^{1*} Conglin Wang,^{1*} Xiaojing Niu,¹ Zhijing Shi,¹ Mingxue Li,¹ Jianli Tian¹

Department of Geriatrics, Tianjin Medical University General Hospital,¹ Tianjin – China

*Estes autores contribuíram igualmente para este trabalho

Resumo

Fundamento: Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), devido à relativa deficiência do volume sanguíneo, a ativação do sistema neuro-hormonal leva à vasoconstrição renal, que afeta o teor de nitrogênio ureico (NU) e creatinina (C) no organismo, sendo que NU e C são facilmente afetados por outros fatores. Portanto, a razão NU/C pode ser utilizada como mais um marcador para o prognóstico da IC.

Objetivo: Explorar o prognóstico do desfecho adverso da IC no grupo NU/C alta em comparação com o grupo NU/C baixa em todo o espectro da fração de ejeção.

Métodos: De 2014 a 2016, pacientes sintomáticos hospitalizados com IC foram recrutados e acompanhados para observar desfechos cardiovasculares adversos. Foram realizadas análise logística e a análise COX para determinar a significância. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Na análise de regressão logística univariada, o grupo NU/C alta apresentou maior risco de desfecho adverso na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A análise de regressão logística multivariada mostrou que o risco de morte cardíaca no grupo ICFER foi maior do que no grupo NU/C baixa, enquanto o risco de morte por todas as causas foi significativo apenas em 3 meses ($p < 0,05$) (Ilustração Central). O risco de morte por todas as causas no grupo NU/C alta no grupo ICFEP foi significativamente maior do que no grupo NU/C baixa em dois anos.

Conclusão: O grupo NU/C alta está relacionado ao risco de mau prognóstico da ICFEP, não sendo inferior ao valor preditivo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Nitrogênio da Ureia Sanguínea; Volume Sistólico; Prognóstico.

Abstract

Background: In patients with heart failure (HF), due to the relative deficiency of blood volume, neurohormone system activation leads to renal vasoconstriction, which affects the content of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) in the body, while BUN and Cr are easily affected by other factors. Therefore, BUN/Cr can be used as another marker for the prognosis of HF.

Objective: Explore the prognosis of adverse outcome of HF in the high BUN/Cr group compared with the low BUN/Cr group across the full spectrum of ejection fraction.

Methods: From 2014 to 2016, symptomatic hospitalized HF patients were recruited and followed up to observe adverse cardiovascular outcomes. Logistic analysis and COX analysis were performed to determine significance. p -values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: In the univariate logistic regression analysis, the high BUN/Cr group had a higher risk of adverse outcome in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Multivariate logistic regression analysis showed that the risk of cardiac death in the HFrEF group was higher than that in the low BUN/Cr group, while the risk of all-cause death was significant only in 3 months ($p < 0.05$) (Central Illustration). The risk of all-cause death in the high BUN/Cr in the HFpEF group was significantly higher than that in the low BUN/Cr group at two years.

Conclusion: The high BUN/Cr group is related to the risk of poor prognosis of HFpEF, and is not lower than the predictive value of left ventricular ejection fraction (LVEF).

Keywords: Heart Failure; BUN/Cr; Ejection fraction; Prognosis.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Correspondência: Jianli Tian •

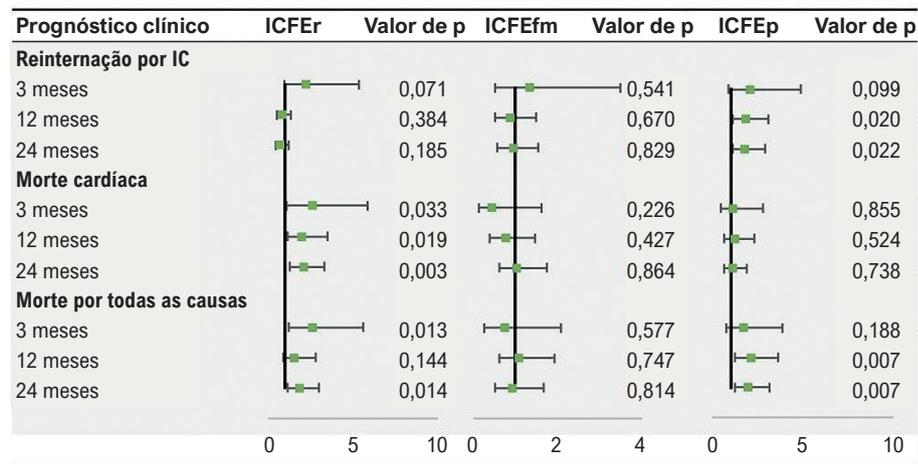
Department of Geriatrics, Tianjin Medical University General Hospital – 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052 – China

E-mail: tjltianjianli@126.com

Artigo recebido em 28/06/2022, revisado em 16/10/2022, aceito em 14/12/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220427>

Figura Central: Relação entre a Razão Nitrogênio Ureico/Creatinina e Prognóstico de Insuficiência Cardíaca em Todo o Espectro da Fração de Ejeção



Arq Bras Cardiol. 2023;120(3):e20220427

Frequências cardíacas (FCs) ajustadas (IC 95%) de reinternação por insuficiência cardíaca (IC)/morte cardíaca/morte por todas as causas em pacientes com IC com baixa razão nitrogênio ureico/creatinina (NU/C) vs. Razão NU/C elevada.

Introdução

Nos últimos tempos, a insuficiência cardíaca (IC) tem sido frequentemente encontrada na população geriátrica. De acordo com as diretrizes de 2021 da European Heart Association, os pacientes com IC são classificados em (1) Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), onde a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida é definida como $\leq 40\%$; (2) Insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média (ICFEfm), incluindo pacientes com FEVE entre 41% e 49%; e (3) Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), em que os pacientes apresentam FEVE $\geq 49\%$.¹ Embora novas estratégias sejam continuamente introduzidas para combater a IC, ela se mantém como um dos problemas com maiores taxas de mortalidade e reinternação entre os pacientes hospitalizados. Alguns estudos documentaram a associação da mortalidade de pacientes com IC com a falta de volume sanguíneo efetivo,² mas outros estudos sugeriram que pacientes com IC teriam ativação excessiva de diferentes neuro-hormônios, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e sistema nervoso simpático (SNS), resultando em congestão venosa e insuficiência renal. Os mecanismos acima terão certo impacto no prognóstico.³

Em pacientes com IC, a insuficiência renal também é atribuída à diminuição da contratilidade miocárdica.⁴ Além de diminuir a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe),⁵ a renina também aumenta a reabsorção de água e sal, levando ao aumento do nitrogênio ureico (NU).⁶ Portanto, a creatinina sérica (C) e o NU são considerados indicadores clínicos eficazes de mau prognóstico. Sob condições fisiológicas, o NU pode ser filtrado livremente no glomérulo, mas entre 30% e 40% é reabsorvido no túbulo renal.^{5,7} A reabsorção do

NU também aumenta devido à ativação excessiva de neuro-hormônios em pacientes com IC,⁸ enquanto a ingestão de proteínas, aumento do catabolismo e outros fatores também alteram os níveis de NU.⁹ A C pode ser filtrada livremente no glomérulo, embora não seja reabsorvida no túbulo renal. A C também é facilmente afetada pela alimentação e outros fatores.^{10,11} Portanto, a razão NU/C pode ser um indicador de disfunção renal e uma medida do neuro-hormônio e da atividade nervosa simpática. Além disso, a razão também está relacionada a eventos adversos em pacientes com IC.⁶

Embora se desconheça a razão NU/C normal, estudos anteriores indicam que $NU/C > 25,5$ é um fator de risco independente para predizer óbito em pacientes com IC aguda ou crônica.⁷ O NU é visto como um reflexo e diminuição do débito cardíaco. O NU é proporcional ao estado hemodinâmico do marcador prognóstico danificado.⁹ Sabe-se que o débito cardíaco é diverso em pacientes com IC em todo o espectro da fração de ejeção. No entanto, não há descrição da capacidade preditiva da razão NU/C em pacientes com IC em todo o espectro da fração de ejeção. Portanto, o presente estudo compara o prognóstico da IC em todo o espectro da fração de ejeção pela razão NU/C na admissão.

Métodos

População do estudo

O presente estudo observacional retrospectivo foi realizado em 2.255 pacientes sintomáticos com IC que passaram pelo serviço ambulatorial do Hospital Geral da Universidade de Medicina de Tianjin e do Hospital Torácico de Tianjin entre fevereiro de 2014 a junho de 2016 em Tianjin, China. Critérios

de inclusão: (1) Pacientes ≥ 18 anos com IC sintomática (classe funcional III–IV da NYHA); (2) NU, C e outros índices laboratoriais estimados nas primeiras 24 horas de internação. Critérios de exclusão: (1) Pacientes com indicadores incompletos; (2) Pacientes sem informação prognóstica; (3) Pacientes com tuberculose severa ou tumor maligno. A IC foi diagnosticada seguindo as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2021 e foi examinada por pelo menos dois médicos com taxas de frequência, com base nos sintomas, sinais, resultados laboratoriais e avaliação da função cardíaca do paciente. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado para participar do estudo. O programa de pesquisa está de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital Geral da Universidade de Medicina de Tianjin (Aprovação do Comitê de Ética nº: IRB2017.029–01, registro no.: CHICCTR-ERC-17011820).

Informações preliminares e exames laboratoriais

Para todos os indivíduos, informações demográficas gerais, comorbidades, medicação, dados de ecocardiografia e resultados laboratoriais foram registrados. O diagnóstico de IC e o agrupamento de acordo com a fração de ejeção se basearam nas diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2016.¹² Como a maioria dos pacientes não foi admitida com o estômago vazio, o sangue venoso periférico foi coletado no segundo dia de internação e os índices laboratoriais estimados. Todos os pacientes foram submetidos à ecocardiografia Doppler colorida transtorácica dentro de 48 horas após a internação. Os instrumentos utilizados são equipamentos clínicos padrão internacionalmente reconhecidos e os resultados do ultrassom foram avaliados por médicos com formação profissional.

População do estudo: Seguimento e desfechos do estudo

Os desfechos deste estudo foram definidos como readmissão por IC, morte cardíaca e morte por todas as causas, e o prazo para o resultado clínico foi de 3 meses, 12 meses e 24 meses, respectivamente. O presente estudo foi acompanhado por 2 anos por meio de consultas ambulatoriais ou comunicação telefônica. As equipes de seguimento foram compostas por médicos treinados. Os médicos realizaram a coleta de dados e o seguimento de todos os pacientes inscritos no grupo por meio de questionários impressos. A versão impressa dos prontuários médicos foi arquivada. Após a conclusão do seguimento, dois médicos selecionaram 10% dos casos dos pacientes do grupo para verificação de dados, incluindo verificações de questionários impressos e seguimento por telefone. Dos 2.099 pacientes, todos concluíram seguimento de dois anos sem nenhuma intervenção, e os pesquisadores obtiveram informações prognósticas.

Análise estatística

De acordo com as diferentes frações de ejeção, 2.099 indivíduos foram divididos em três grupos e, de acordo com o nível de NU/C, os indivíduos foram divididos em dois subgrupos (NU/C $\leq 25,5$ e NU/C $> 25,5$). Primeiramente, para testar a normalidade da distribuição dos dados, utilizou-se

o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para variáveis contínuas, utilizou-se o teste T independente ou o teste da soma de postos de Wilcoxon, em que as variáveis que satisfizeram a distribuição normal foram representadas por média \pm desvio padrão, enquanto a mediana e o intervalo interquartil foram usados para representar as variáveis com distribuição não normal. As variáveis categóricas são expressas como números absolutos e porcentagens. Utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher para comparar as razões entre os grupos e foram obtidas as características basais dos indivíduos. Posteriormente, empregou-se a análise de regressão logística para comparar o prognóstico de 3 meses, 12 meses e 24 meses em diferentes grupos NU/C. Foram usadas as variáveis demográficas e comorbidades significativas encontradas na IC em todo o espectro da fração de ejeção na análise univariada para ajustar fatores de confusão, incluindo idade, sexo, etilismo, diabetes, infarto do miocárdio, arritmia, infecção pulmonar, anemia, etc. Os resultados foram expressos por *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. De acordo com os diferentes grupos de fração de ejeção, ajustamos os fatores demográficos significativos comuns e os fatores de confusão dos indicadores laboratoriais, como sexo, idade, NU, C, hemoglobina e assim por diante. Tendo como referência o grupo de baixo NU/C (NU/C $> 25,5$), utilizou-se a regressão logística para analisar a mortalidade por todas as causas em dois anos. A análise da curva ROC ajudou a avaliar a predição do grupo NU/C de mortalidade por todas as causas em dois anos. Além disso, de acordo com o ponto de corte da curva ROC (ponto de corte = 20,4043), dividiu-se NU/C em um novo grupo para comparação das características basais relacionadas e os fatores prognósticos (razão NU/C elevada* $\leq 20,4043$, razão NU/C baixa* $> 20,4043$). Todas as medidas foram bilaterais e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software estatístico SPSS (versão 22.0) IBM Corp.

Resultado

Características clínicas

Um total de 124 pacientes sem informações de NU ou C e 31 pacientes com tuberculose severa ou tumores malignos foram excluídos, e os restantes 2.099 pacientes sintomáticos com IC foram incluídos neste estudo. A idade média dos 2.099 pacientes incluídos neste estudo foi de 70 (61–79), dos quais 794 eram mulheres (37,8%). A C média nesta população foi de $105,4 \pm 64,3$ mg/dL, e o NU médio foi de $9,5 \pm 23,8$ mmol/L (Tabela 1, tabela suplementar 1).

Análise de sobrevida

Na análise de regressão logística do grupo ICfEm com variáveis não ajustadas, em comparação com o grupo razão NU/C baixa, o risco de morte cardíaca no grupo razão NU/C elevada foi maior do que no grupo razão NU/C baixa em 3 meses, 12 meses e 24 meses, e o risco de morte por todas as causas em 3 meses foi 2,062 vezes maior do que no grupo razão NU/C baixa (Tabela 2). No grupo ICfEm, não houve diferença significativa no resultado clínico em cada ponto de

Tabela 1 – Características basais de diferentes grupos de fração de ejeção com IC sintomática

Características clínicas	Total	ICFEr		Valor de p	ICFEfm		Valor de p	ICFEp		Valor de p
		Razão NU/C baixa	Razão NU/C elevada		Razão NU/C baixa	Razão NU/C elevada		Razão NU/C baixa	Razão NU/C elevada	
Idade	70 (61–79)	66 (58–76)	70 (61–79)	0,004	72 (62–80)	74 (63–80)	0,369	74 (64–81)	72 (63–82)	0,820
Mulheres	794 (37,8)	299 (37,6)	88 (58,3)	<0,001	193 (33,6)	57 (44,5)	0,013	109 (32,3)	48 (43,2)	0,023
Tabagismo	288 (13,8)	132 (16,8)	20 (13,2)	0,168	237 (41,3)	53 (41,7)	0,502	115 (34,1)	26 (23,4)	0,022
Etilismo	849 (40,6)	368 (46,5)	50 (33,1)	0,001	79 (13,8)	13 (10,2)	0,176	38 (11,3)	6 (5,4)	0,046
Comorbidades										
Hipertensão	1235 (58,8)	507 (63,8)	95 (62,9)	0,454	332 (57,7)	73 (57,0)	0,480	184 (54,3)	44 (39,6)	0,005
FA	578 (27,5)	152 (19,1)	39 (25,8)	0,041	161 (28,0)	54 (42,2)	0,001	122 (36,0)	50 (45)	0,056
Diabetes	646 (30,8)	266 (33,5)	74 (49,0)	<0,001	161 (28,0)	36 (28,1)	0,528	76 (22,4)	33 (29,7)	0,077
IAM	951 (45,3)	412 (51,8)	63 (41,7)	0,014	276 (48,5)	44 (34,4)	0,003	128 (37,8)	28 (25,2)	0,010
DAC	1668 (79,5)	648 (81,5)	123 (81,5)	0,533	467 (81,2)	95 (74,2)	0,050	256 (75,5)	79 (71,2)	0,215
Arritmia	968 (46,1)	319 (40,1)	76 (50,3)	0,013	275 (47,8)	75 (58,6)	0,017	161 (47,5)	62 (55,9)	0,078
Insuficiência renal	423 (20,2)	160 (20,1)	38 (25,2)	0,101	102 (17,7)	29 (22,7)	0,123	68 (20,1)	26 (23,4)	0,264
Infecção pulmonar	575 (27,4)	163 (20,5)	43 (28,5)	0,021	161 (28,0)	53 (51,4)	0,002	114 (33,6)	41 (36,9)	0,299
Anemia	310 (14,8)	86 (10,8)	31 (20,5)	0,001	75 (13,0)	25 (19,5)	0,042	66 (19,5)	27 (24,3)	0,168
Exames laboratoriais										
NT-ProBNP (pg/mL)	6300,1±7467,7	5219,2±6419,3	7931,8±9352,9	<0,001	6352,7±7504,5	8990,8±8875,4	0,002	8990,8±8875,4	8990,8±8875,4	0,501
Lactato desidrogenase (U/L)	331,0±344,1	336,6±12,3	309,8±247,3	0,035	329,0±288,3	357,2±416,5	0,183	340,0±468,3	271,8±146,37	0,011
Aspartato aminotransferase (U/L)	23,2 (16,5–43,2)	22 (16–45,9)	23,5 (16–44,5)	0,942	24 (17–45,7)	25 (16,8–44,6)	0,820	18 (12–33,1)	17 (11,7–38,3)	0,780
Creatinina sérica (mg/dL)	105,4±64,3	111,7±72,9	86,7±41,5	0,004	107±58,1	87,6±18,3	<0,001	109,3±69,7	86,7±49,53	0,046
Nitrogênio ureico (mmol/L)	9,5±23,8	7,3±4,0	15,4±25,5	<0,001	7,3±3,7	16,1±43	<0,001	7,7±4,7	26,2±84,4	<0,001
Ácido úrico (umol/L)	386,5±150,4	386,5±133,5	432,9±177,3	<0,001	367,4±142,1	441,9±192,8	<0,001	372,5±148,1	402,2±187,9	0,038
Hemoglobina (g/L)	127 (111–142)	131 (116–146)	126 (108,3–141)	0,034	127 (112,2–142)	122,5 (105–141)	0,439	123 (106–137)	118 (105,5–135,5)	0,455
Distribuição de hemácias	13 (12,3–14,1)	12,9 (12,1–13,7)	13,2 (12,4–14,7)	<0,001	13 (12,2–14,1)	13,4 (12,7–15)	0,002	13,2 (12,3–14,3)	14 (13–15,2)	<0,001
Hemácias (*10 ¹² /L)		4,4±0,8	4,3±0,9	0,153	4,3±0,7	4,4±1,2	<0,001	4,1±0,7	3,9±0,8	0,586
Volume específico de hemácias	55,9±25,5	53,4±23,2	57,1±26,5	<0,001	53,6±24,2	55,3±27,1	0,034	61,5±27,5	64,9±29,9	0,006
Histórico de medicamentos										
IECA	709 (33,8)	320 (40,3)	51 (33,8)	0,080	189 (32,9)	31(24,2)	0,034	94 (27,7)	24 (21,6)	0,125
BRA	511 (24,3)	213 (26,8)	32 (21,2)	0,089	141 (24,5)	32(25,0)	0,495	74 (21,8)	19 (17,1)	0,177
Betabloqueadores	1323 (63,0)	567 (71,3)	91 (60,3)	0,005	363 (63,1)	70(54,7)	0,048	172 (50,7)	60 (54,1)	0,310
Diuréticos	1367 (65,1)	503 (63,3)	109 (72,2)	0,021	381 (66,3)	87(68,0)	0,397	216 (63,7)	71 (64,0)	0,529
Digitálicos	575 (27,4)	192 (24,2)	53 (35,1)	0,004	143 (24,9)	39(30,5)	0,117	107 (31,6)	41 (36,9)	0,176

Artigo Original

Ecocardiograma com doppler colorido

AE (mm)	42,5±7,6	41,9±6,9	41,6±7,3	0,915	42,9±7,1	43,4±7,8	0,141	42,9±8,3	42,8±10,9	0,002
VE (mm)	56,4±10,3	56,8±10,1	56,2±10,1	0,116	56,6±9,9	56,3±11,3	0,020	56,0±10,5	53,9±12,1	0,090
AD (mm)	39,3±8,8	37,1±6,8	40,2±8,4	0,038	39,2±8,3	56,3±11,3	0,056	41,1±9,9	41,9±11,3	0,109
VD (mm)	24 (18–30)	23 (16,5–32)	23 (18,1–31,2)	0,723	22 (18,2–30,6)	23 (17,4–31,9)	0,686	28 (20,2–32,5)	28 (20,3–34,5)	0,698

ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEfm: insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NU/C: nitrogênio ureico e creatinina; FA: fibrilação atrial, IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptor de angiotensina; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito.

Tabela 2 – FCs ajustadas (IC 95%) de reinternação por IC/morte cardíaca/morte por todas as causas em pacientes com IC com NU/C baixa vs. NU/C elevada

Prognóstico clínico	ICFEr		ICFEfm		ICFEp	
	OR ajustada (IC 95%)	Valor de p	OR ajustada (IC 95%)	Valor de p	OR ajustada (IC 95%)	Valor de p
Reinternação por IC						
3 meses	2,234 (0,932–5,351)	0,071	1,346 (0,519–3,493)	0,541	2,058 (0,872–4,855)	0,099
12 meses	0,790 (0,465–1,343)	0,384	0,892 (0,529–1,506)	0,67	1,849 (1,103–3,101)	0,02
24 meses	0,711 (0,429–1,177)	0,185	0,948 (0,582–1,544)	0,829	1,784 (1,087–2,929)	0,022
Morte cardíaca						
3 meses	2,508 (1,075–5,850)	0,033	0,456 (0,128–1,624)	0,226	1,091 (0,426–2,794)	0,855
12 meses	1,972 (1,118–3,480)	0,019	0,766 (0,397–1,480)	0,427	1,225 (0,656–2,288)	0,524
24 meses	2,062 (1,287–3,301)	0,003	1,046 (0,623–1,758)	0,864	1,095 (0,644–1,860)	0,738
Morte por todas as causas						
3 meses	2,608 (1,221–5,572)	0,013	0,748 (0,269–2,075)	0,577	1,717 (0,768–3,838)	0,188
12 meses	1,543 (0,863–2,761)	0,144	1,098 (0,623–1,935)	0,747	2,101 (1,227–3,598)	0,007

Ajustado para sexo, idade, NU, C, hemoglobina. ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEfm: insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

seguimento. No grupo ICFEP, o risco de reinternação por IC no grupo razão NU/C elevada foi maior do que no grupo razão NU/C baixa no 12^o e 24^o meses de seguimento, e o risco de morte por todas as causas foi 2,1 vezes maior do que no grupo razão NU/C baixa ($p < 0,005$). Por meio da análise de regressão logística, constatou-se que, após ajustar os fatores de confusão correspondentes, o risco de morte cardíaca e morte por todas as causas em 3 meses em cada ponto de seguimento no grupo ICFEr ainda era maior do que no grupo razão NU/C baixa, e o risco de reinternação por IC e morte por todas as causas no grupo ICFEP ainda era significativamente maior do que no grupo razão NU/C baixa aos 12 e 24 meses (Ilustração Central, tabela suplementar 2). Para toda a população com IC, o risco de morte por todas as causas no grupo razão NU/C elevada foi significativamente maior do que no grupo razão NU/C baixa no grupo ICFEP. Nos grupos ICFEr e ICFEp, em comparação com o grupo razão NU/C baixa, o grupo NU/C elevada apresentou uma taxa de mortalidade por todas as causas significativamente maior em dois anos após o ajuste

para fatores mistos (Tabela 3). No grupo ICFEP, essa tendência significativa também foi observada na análise de Cox, em que o risco do grupo razão NU/C elevada foi 3,280 vezes maior do que o do grupo razão NU/C baixa após ajuste para riscos relacionados ($p < 0,001$, Tabela 4). As curvas de sobrevivência de Kaplan–Meier no grupo ICFEP com razões NU/C se encontram na figura 1 ($p < 0,001$).

Curva ROC

A Tabela 2 mostra a linha ROC que comparou a FE com a razão NU/C na IC em todo o espectro da fração de ejeção. No grupo ICFEp e ICFEr, a área sob a curva (AUC) da razão NU/C foi maior do que a da FE, mas não foi observada em pacientes com ICFEfm. (Figura 2, tabelas suplementares 2 e 3). No reagrupamento de NU/C de acordo com o ponto de corte obtido da curva ROC, o risco de morte por todas as causas em dois anos no grupo razão NU/C* elevada foi maior do que no grupo razão NU/C* baixa ($p < 0,001$), que ainda

Tabela 3 – Valor preditivo de NU/C e tipo de IC para mortalidade em 2 anos

	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (CI 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Grupo ICFEr+ NU/C baixa	1 (referência)		1 (referência)	
Grupo ICFEr+ NU/C elevada	2,201 (1,500–3,229)	0,001	1,754 (1,172–2,625)	0,006
Grupo ICFEfm+ NU/C baixa 1	1 (referência)		1 (referência)	
Grupo ICFEfm+ NU/C elevada	1,326 (0,861–2,042)	0,200	1,175 (0,744–1,853)	0,489
Grupo ICFEP+ NU/C baixa 1	1 (referência)		1 (referência)	
Grupo ICFEP+ NU/C elevada	1,874 (1,203–2,918)	0,005	1,646 (1,040–2,607)	0,033

Ajustado para idade, sexo, etilismo, diabetes, infarto do miocárdio, arritmia, infecção pulmonar, anemia. ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEfm: insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NU/C: nitrogênio ureico e creatinina.

Tabela 4 – Análise cox de NU/C e tipo de IC para mortalidade em 2 anos

	Análise univariada		Análise multivariada	
	FC (IC 95%)	Valor de p	FC (IC 95%)	Valor de p
ICFER+ NU/C baixa	1 (referência)		1 (referência)	
ICFER+ NU/C elevada	1,376 (0,916–2,066)	0,125	1,574 (0,990–2,502)	0,055
ICFEfm+ NU/C baixa	1 (referência)		1 (referência)	
ICFEfm+ NU/C elevada	0,971 (0,625–1,510)	0,897	1,039 (0,656–1,646)	0,871
ICFEP+ NU/C baixa	1 (referência)		1 (referência)	
ICFEP+ NU/C elevada	2,543 (1,625–3,980)	<0,001	3,280 (2,002–5,375)	<0,001

ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEfm: insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NU/C: nitrogênio ureico e creatinina.

foi estatisticamente significativo após o ajuste para variáveis relevantes [FC=1,626, IC 95% (1,297–2,040), p<0,001, Tabela suplementar 4].

Discussão

A IC é uma doença comum em humanos. O presente estudo destaca uma nova visão sobre a relação entre a razão NU/C e prognóstico clínico em pacientes com IC em todo o espectro da fração de ejeção, portanto, o prognóstico em humanos pode ser melhor avaliado. Em primeiro lugar, a razão NU/C mais elevada em pacientes com IC esteve associada a pior prognóstico; em segundo lugar, para diferentes tipos: não houve correlação entre NU/C mais elevado na ICFEr com risco de reinternação no curto e longo prazo em pacientes com IC, mas se mostrou independentemente relacionada a morte cardíaca no longo prazo e morte por todas as causas. Na ICFEfm, a razão NU/C mais elevada não teve efeito em nenhum desfecho clínico de curto ou longo prazo. Na ICFEP, embora a razão NU/C mais elevada não tenha associação com o risco de morte cardíaca, mostrou-se independentemente relacionada a reinternação de longo prazo e morte por todas as causas por IC. O motivo dessa diferença pode estar relacionado ao débito cardíaco e ao volume sanguíneo efetivo da IC em todo o espectro da fração de ejeção,¹¹ mas, de acordo com as evidências existentes, não se sabe o motivo específico.

Diversos biomarcadores podem prever o início de eventos adversos em pacientes com IC.¹³ Entre eles, o nível de NU, o nível de C e a razão NU/C são reconhecidos como indicadores clínicos da função renal atual.^{14–17} No

entanto, NU, C são facilmente afetados por fatores não renais, sendo reabsorvidos assincronamente nos túbulos renais. Recentemente, poucos estudos relataram a liberação de arginina vasopressina (AVP) desencadeada pela relativa deficiência de volume sanguíneo em pacientes com IC. Esse fato, por sua vez, ativa o sistema neuro-hormonal, levando à vasoconstrição renal, reduzindo a filtração glomerular e a excreção de NU/C, aumentando a razão NU/C. Este histórico estabelece uma base para a razão NU/C como produtora de neuro-hormônios renais.¹⁸ Além disso, é importante

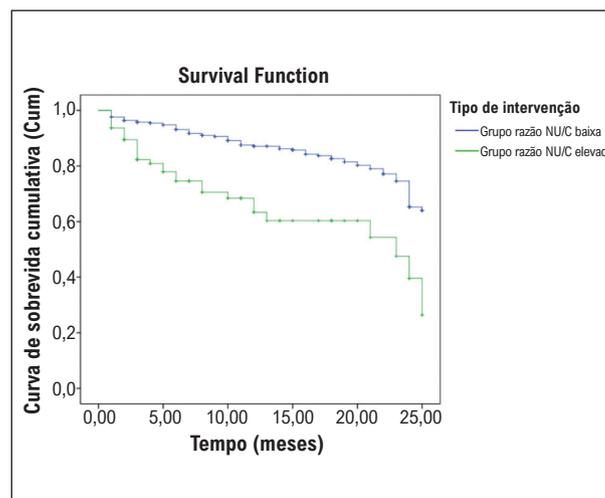


Figura 1 – Curvas de sobrevida de Kaplan–Meier em pacientes com razões NU/C baixas e elevadas. NU/C: nitrogênio ureico e creatinina.

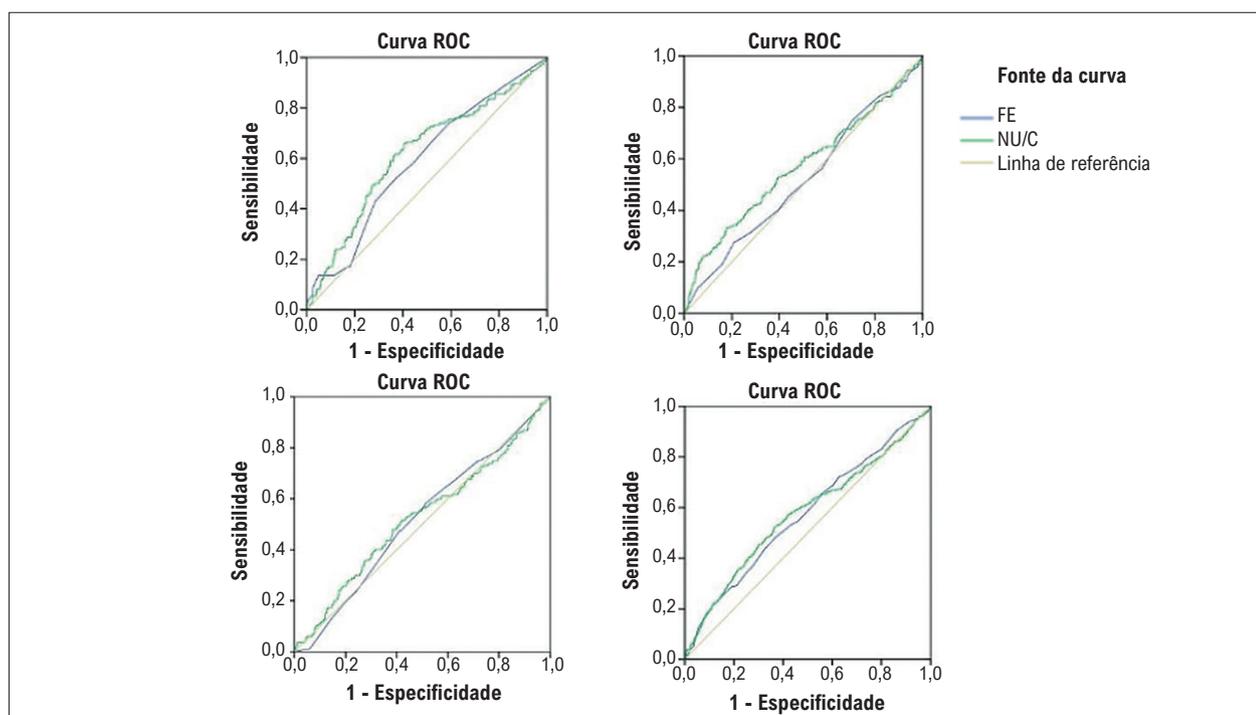


Figura 2 – Comparação do poder preditivo da razão NU/C e FE em pacientes com diferentes tipos de insuficiência cardíaca. FE: fração de ejeção; NU/C: nitrogênio ureico e creatinina.

notar que o rim aumenta diretamente a recaptção de ureia na medula renal, aumentando assim a reabsorção de sódio e água,¹⁹ contribuindo para um dos mecanismos fisiopatológicos do rim para a síndrome cardiorrenal na IC.²⁰⁻²³ Okayama et al. indicaram a razão NU/C como um indicador alternativo para fácil estimativa de níveis elevados de AVP, que pode ser empregado para prever a eficácia do tolvaptano no tratamento da IC.²⁴

Okayama et al. relataram complicações em pacientes com IC concomitantemente sofrendo de insuficiência renal. Essa população de pacientes também refletiu uma razão NU/C mais elevada.²⁴⁻²⁶ Uma estreita associação da razão NU/C também foi observada com a deterioração da taxa de sobrevivência.^{23,27} Também agrava o risco de proteinúria relacionada à IC.²³ Estudos documentaram que a razão NU/C pode fornecer previsões independentes mesmo após o ajuste do *clearance* de creatinina. Além disso, Yasumori Sujino et al. indicaram que o valor preditivo da elevação da razão NU/C na sobrevivência na alta também depende da concentração sanguínea,²⁸ em que uma concentração excessiva de sangue e hemodiluição tem efeito adverso na sobrevivência em pacientes, sendo que isso não foi observado em pacientes com concentração sanguínea moderada e diluição da pressão arterial.^{19,28} Um estudo do Japão mostrou que o grupo com NU/C elevada aumenta o risco prognóstico de insuficiência cardíaca.⁷ Nossa pesquisa preenche uma lacuna inexplorada de IC em todo o espectro da fração de ejeção. Além disso, também utilizamos o ponto de corte obtido da curva ROC como base para o agrupamento e confirmamos que o grupo de NU/C elevada aumentou o risco prognóstico de insuficiência cardíaca.

Shigehiko Uchino et al. afirmaram que a relação entre NU/C e mortalidade é do tipo J.¹⁸ Além disso, pesquisas também confirmaram que não apenas o prognóstico de pacientes com IC, mas também a razão NU/C é útil para prever o prognóstico de outras doenças, como infarto agudo do miocárdio.²⁹ A razão NU/C também pode ser explorada para prever o prognóstico de outras doenças, como sangramento gastrointestinal em humanos,³⁰ infarto agudo do miocárdio (IAM) e assim por diante.²⁷ Inaguma et al. mostraram uma correlação significativa da razão NU/C mais elevada com a frequência de sintomas de IC e histórico de doença coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico.³¹ Além disso, estudos recentes documentaram que níveis elevados de NU, NU/C são preditores independentes de gravidade e sobrevivência na COVID-19.³²

Nosso estudo fornece uma base para o manejo eficaz de pacientes com IC e um novo índice para o prognóstico de humanos. Atualmente, há uma grande quantidade de evidências de que está associada ao aumento do risco de IC, mas há escassez de evidências sobre a relação entre NU/C e o prognóstico da IC em todo o espectro da fração de ejeção. O presente estudo analisou a relação entre NU/C e o prognóstico de curto ou longo prazo de pacientes com IC em todo o espectro da fração de ejeção.

Limitações

O presente estudo apresenta diversas limitações. Em primeiro lugar, não foram levados em consideração outros fatores predisponentes que podem afetar a razão NU/C,

incluindo o uso de drogas como corticosteroides e alguns antibióticos. Em segundo lugar, porque este estudo é um estudo observacional, outros fatores de confusão que afetam os resultados não podem ser excluídos, mesmo após análise ajustada. Por fim, mais estudos são necessários para esclarecer melhor o papel da NU/C na IC em todo o espectro da fração de ejeção. Apesar dessas limitações, nosso estudo enfatizou que os pacientes do grupo NU/C elevada tiveram mau prognóstico no longo prazo, e não houve correlação significativa entre NU/C elevada com prognóstico em pacientes com ICFEfm.

Conclusão

O grupo NU/C elevada está associado ao risco de mau prognóstico da ICFEfm, não sendo inferior ao valor preditivo da FEVE.

Agradecimentos

O presente estudo foi apoiado pelo projeto principal da Fundação de pesquisa médica de Tianjin. *Heart Association* (20150011,20150011-2).

Referências

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Miller WL, Strobeck JE, Grill DE, Mullan BP. Blood Volume Expansion, Normovolemia, and Clinical Outcomes in Chronic Human Heart Failure: More is Better. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;321(6):H1074-H1082. doi: 10.1152/ajpheart.00336.2021.
3. Franco E, Palumbo L, Crobu F, Anselmino M, Frea S, Matullo G, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Polymorphisms: A Role or a Hole in Occurrence and Long-Term Prognosis of Acute Myocardial Infarction at Young Age. *BMC Med Genet*. 2007;8:27. doi: 10.1186/1471-2350-8-27.
4. Smilde TD, Damman K, van der Harst P, Navis G, Westenbrink BD, Voors AA, et al. Differential Associations between Renal Function and “Modifiable” Risk Factors in Patients with Chronic Heart Failure. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(2):121-9. doi: 10.1007/s00392-008-0732-z.
5. Fenton RA. Essential Role of Vasopressin-Regulated Urea Transport Processes in the Mammalian Kidney. *Pflügers Arch*. 2009;458(1):169-77. doi: 10.1007/s00424-008-0612-4.
6. Fenton RA, Knepper MA. Urea and Renal Function in the 21st Century: Insights from Knockout Mice. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):679-88. doi: 10.1681/ASN.2006101108.
7. Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H, Kanzaki H, Kitakaze M, Goto Y, et al. Risk Stratification of Acute Kidney Injury Using the Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ J*. 2015;79(7):1520-5. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1360.
8. Tshuma T, Fosgate GT, Hamman R, Holm DE. Effect of Different Levels of Dietary Nitrogen Supplementation on the Relative Blood Urea Nitrogen Concentration of Beef Cows. *Trop Anim Health Prod*. 2019;51(7):1883-91. doi: 10.1007/s11250-019-01883-5.
9. Parrinello G, Torres D, Testani JM, Almasio PL, Bellanca M, Pizzo G, et al. Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio is Associated with Congestion

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística and Redação do manuscrito: Kang Y; Obtenção de dados: Wang C, Niu X, Shi Z, Li M, Tian J; Análise e interpretação dos dados: Kang Y; Obtenção de financiamento: Wang C, Tian J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tian J.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Foundation of medical research major Project of Tianjin Heart Association (20150011,20150011-2).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Yuan Kang pelo Tianjin Medical University.

and Mortality in Heart Failure Patients with Renal Dysfunction. *Intern Emerg Med*. 2015;10(8):965-72. doi: 10.1007/s11739-015-1261-1.

10. Shanmugam H, Mérida-Ortega Á, Cebrián ME, Gamboa-Loira B, López-Carrillo L. Dietary Fiber Intake and Urinary Creatinine: Methodological Implications for Epidemiological Studies. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(23):29643-9. doi: 10.1007/s11356-021-12379-x.
11. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV. Relationship between Central Hemodynamics and Regional Blood Flow in Normal Subjects and in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1984;69(1):57-64. doi: 10.1161/01.cir.69.1.57.
12. M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
13. Watson CJ, Gallagher J, Wilkinson M, Russell-Hallinan A, Tea I, James S, et al. Biomarker Profiling for Risk of Future Heart Failure (HFpEF) Development. *J Transl Med*. 2021;19(1):61. doi: 10.1186/s12967-021-02735-3.
14. Griffin M, Rao VS, Fleming J, Raghavendra P, Turner J, Mahoney D, et al. Effect on Survival of Concurrent Hemoconcentration and Increase in Creatinine During Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2019;124(11):1707-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.034.
15. Metra M, Cotter G, Senger S, Edwards C, Cleland JG, Ponikowski P, et al. Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients with and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data. *Circ Heart Fail*. 2018;11(5):e004644. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004644.
16. Iwasaki K, Seguchi O, Murata S, Nishimura K, Yoshitake K, Yagi N, et al. Effect of the Creatinine Excretion Rate Index, a Marker of Sarcopenia, on Prediction of Intracranial Hemorrhage in Patients with Advanced Heart Failure and a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *Circ J*. 2020;84(6):949-57. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0930.

17. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail*. 2016;22(10):753-60. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.423.
18. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D. The Meaning of the Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio in Acute Kidney Injury. *Clin Kidney J*. 2012;5(2):187-91. doi: 10.1093/ckj/sfs013.
19. Lin HJ, Chao CL, Chien KL, Ho YL, Lee CM, Lin YH, et al. Elevated Blood Urea Nitrogen-To-Creatinine Ratio Increased the Risk of Hospitalization and All-Cause Death in Patients with Chronic Heart Failure. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(8):487-92. doi: 10.1007/s00392-009-0025-1.
20. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
21. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation*. 2018;138(9):929-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814.
22. Kazory A, Costanzo MR. Extracorporeal Isolated Ultrafiltration for Management of Congestion in Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):434-42. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.007.
23. Brisco MA, Coca SG, Chen J, Owens AT, McCauley BD, Kimmel SE, et al. Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio Identifies a High-Risk but Potentially Reversible form of Renal Dysfunction in Patients with Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):233-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968230.
24. Okayama D, Suzuki T, Shiga T, Minami Y, Tsuruoka S, Hagiwara N. Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio and Response to Tolvaptan in Patients with Decompensated Heart Failure: A Retrospective Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(4):289-93. doi: 10.1007/s40256-015-0121-8.
25. Otaki Y, Watanabe T, Konta T, Tamura H, Kato S, Nishiyama S, et al. The Impact of Kidney Dysfunction Categorized by Urinary to Serum Creatinine Ratio on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure. *Heart Vessels*. 2020;35(2):187-96. doi: 10.1007/s00380-019-01472-4.
26. Beldhuis IE, Streng KW, van der Meer P, Ter Maaten JM, O'Connor CM, Metra M, et al. Bloomfield DM, Voors AA, Damman K. Trajectories of Changes in Renal Function in Patients with Acute Heart Failure. *J Card Fail*. 2019;25(11):866-874.
27. Murata A, Kasai T, Matsue Y, Matsumoto H, Yatsu S, Kato T, et al. Relationship between Blood Urea Nitrogen-To-Creatinine Ratio at Hospital Admission and Long-Term Mortality in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Heart Vessels*. 2018;33(8):877-85. doi: 10.1007/s00380-018-1135-3.
28. Sujino Y, Nakano S, Tanno J, Shiraishi Y, Goda A, Mizuno A, et al. Clinical Implications of the Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio in Heart Failure and Their Association with Haemoconcentration. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1274-82. doi: 10.1002/ehf2.12531.
29. Mehta NA, Abdulsalam N, Kouides R, Ahmed H, Atif R, Shah A, et al. Absence of Left Bundle Branch Block and Blood Urea Nitrogen Predict Improvement in Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Cardiomyopathy and Wearable Cardioverter Defibrillators. *Clin Cardiol*. 2020;43(3):260-6. doi: 10.1002/clc.23295.
30. Bae SJ, Kim K, Yun SJ, Lee SH. Predictive Performance of Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio in Elderly Patients with Gastrointestinal Bleeding. *Am J Emerg Med*. 2021;41:152-7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.022.
31. Inaguma D, Koide S, Ito E, Takahashi K, Hayashi H, Hasegawa M, et al. Ratio of Blood Urea Nitrogen to Serum Creatinine at Initiation of Dialysis is Associated with Mortality: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(2):353-64. doi: 10.1007/s10157-017-1458-x.
32. Ok F, Erdogan O, Durmus E, Carkci S, Canik A. Predictive Values of Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio and Other Routine Blood Parameters on Disease Severity and Survival of COVID-19 Patients. *J Med Virol*. 2021;93(2):786-93. doi: 10.1002/jmv.26300.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons