

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**SÍNDROME CARDIORENAL E NOVAS
PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

Autor:

Maria da Conceição Tavares Albuquerque Pais de Carvalho

Orientador:

Prof. Doutor Pedro Monteiro

Co-orientador:

Dr. Rui Baptista

Março 2011

Agradecimentos:

Agradeço ao Professor Doutor Pedro Monteiro, meu orientador, pela confiança e interesse em mim depositados ao aceitar apoiar-me neste projecto.

Ao Dr. Rui Baptista, meu co-orientador, em primeiro lugar pela atenção e dedicação dispensadas durante a realização deste trabalho, pela disponibilidade e tempo “gastos” a ouvir, a ensinar e a corrigir, e por último, mas não menos importante, pelos exemplos de médico e de professor que me deu.

Aos meus amigos mais próximos, por acompanharem a realização desta tese de perto e partilharem tudo o que ela significa.

Agradeço do fundo do coração ao meu pai e à minha mãe pois é graças a eles que cheguei até aqui, e à minha irmã Eunice, pelos exemplos únicos de médica e de pessoa que me dá todos os dias.

“Sempre chegamos ao sítio onde nos esperam”

José Saramago, in “A viagem do elefante”

Índice:

Introdução	5
Definição e Fisiopatologia	6
Classificação	12
Epidemiologia	22
Meios de Diagnóstico	26
Prevenção	36
Tratamento	41
Prognóstico e Conclusão	52
Bibliografia	56

Introdução:

O número de doentes que sofrem simultaneamente de insuficiência cardíaca e de insuficiência renal tem crescido nos últimos anos. Devido ao aumento do número de casos que se enquadram nesta descrição surgiu a necessidade de definir e estudar esta entidade. (Mahapatra, Himanshu et al. 2009)

O rim e o coração têm papéis essenciais na manutenção da homeostasia do volume plasmático e na regulação da pressão arterial sistémica. Uma disfunção aguda ou crónica em um dos órgãos, quer no coração quer no rim, pode induzir disfunção no outro órgão, resultando no Síndrome Cardiorenal. (Kshatriya S et al. 2010)

Neste trabalho descreveremos a sua complexa fisiopatologia, classificação, epidemiologia e sua prevenção.

Devido à complexidade das interacções entre estes dois sistemas (coração e rim) existe ainda uma falta de clareza no seu diagnóstico e tratamento. Actualmente, a terapêutica usada ainda é empírica e muito direccionada para cada órgão em particular. Após uma revisão bibliográfica exhaustiva, avaliaremos os meios de diagnóstico e a terapêutica, numa tentativa de integrar e relacionar as opções de tratamento mais adequadas, para cada tipo de síndrome.

Por fim, teremos em conta o prognóstico e a importancia da monitorização e do *follow up* nestes doentes, devido às variadíssimas interacções entre estes dois órgãos, características do Síndrome Cardiorenal.

Definição e fisiopatologia:

Inicialmente, o SCR foi definido como um primeiro evento de disfunção cardíaca que, conseqüentemente, leva ao desenvolvimento de insuficiência renal, sendo explicado pelo défice na perfusão renal, devido à diminuição do débito cardíaco. (Shrestha, Kevin et al. 2010)

Dado que as interacções fisiológicas que ligam estes dois órgãos são complexas, multifactoriais e ainda não completamente estabelecidas, a explicação acima descrita torna-se incompleta e redutora. (Mahapatra, Himanshu et al. 2009)

Pelos diferentes mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo síndrome, surgiu a necessidade de uma definição mais abrangente, que englobasse todas estas interacções. Actualmente, define-se o SCR como um *conjunto de doenças cardíacas e renais, no qual uma disfunção, aguda ou crónica, de um órgão, pode induzir à disfunção, aguda ou crónica, do outro*. (Ronco, Cláudio et al. 2010)

Os primeiros estudos sobre este síndrome consideravam fisiopatologicamente quatro factores críticos: o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o balanço entre o óxido nítrico e espécies reactivas de oxigénio, a inflamação e o sistema nervoso simpático (SNS). Todos estes componentes estão relacionados e actuam em sinergismo, fazendo com que uma disfunção num deles perturbe todo este ciclo de interligações.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é activado pela redução da perfusão renal (indicada pela diminuição de pressão na arteríola aferente), como um mecanismo compensatório para a baixa perfusão de órgãos vitais, como o cérebro e o coração (p.ex. como num choque hipovolémico), levando ao aumento de reabsorção de sódio e água, expandindo assim o volume plasmático. Perante a existência de insuficiência cardíaca, a diminuição do débito cardíaco pode reduzir a perfusão renal, activando o SRAA, conduzindo a um aumento

do volume intravascular e conseqüentemente da pré-carga cardíaca, agravando a situação clínica e agravando a insuficiência cardíaca.

A angiotensina II activa a NADPH-oxidase, resultando na formação de espécies reactivas de oxigénio responsáveis pela lesão de estruturas como o endotélio vascular, as células do músculo liso, as células dos túbulos renais e cardiomiócitos. Além disto, a angiotensina II induz inflamação vascular pela expressão de genes pro-inflamatórios, através da via do factor nuclear kappa B.

As interacções entre SRAA e o SNS ainda não são totalmente conhecidas mas, alguns estudos indicam que o bloqueio da angiotensina II reduz a hiperactividade simpática. (Zhang, W. et al. 1999 - 55) (Bongartz, Lennart et al. 2004)

O equilíbrio entre o óxido nítrico (NO) e as espécies reactivas de oxigénio (ROS) tem também importância para esta interacção coração-rim. A actividade vasodilatadora e natriurética do NO é enfraquecida pelas ROS, que contrariam o seu efeito. No SCR o balanço entre o NO e as ROS está desviado no sentido de um aumento das últimas (comprovadas por marcadores de *stress* oxidativo) e de uma baixa disponibilidade do NO. O *stress* oxidativo é aumentado pelo estado urémico do doente (devido à insuficiência renal) e pela reacção inflamatória, enquanto que a redução do NO é causada por reacções desta substância com radicais livres de oxigénio, mais frequentes num estado de insuficiência cardíaca ou renal. Este estado de *stress* oxidativo, através do peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e do superóxido também aumenta a actividade renal simpática (Lin, H.H. et al. 2003) (Shokoji, T. et al. 2003) aumentando a retenção de sódio e água e o volume intra e extra-vascular, agravando o síndrome cardiorenal. Para além destas interacções, o *stress* oxidativo é um grande mediador de respostas inflamatórias, conduzindo à produção e activação de citocinas pro-inflamatórias como a IL-1, a IL-6 e o TNF- α . Estas respostas inflamatórias são responsáveis por lesões das

células dos túbulos renais, células intersticiais, células endoteliais vasculares e dos cardiomiócitos. (Bongartz, Lennart et al. 2004)

Tanto a insuficiência cardíaca crónica (ICC) como a insuficiência renal crónica (IRC) caracterizam-se por um estado de inflamação crónica (Bongartz, Lennart et al. 2004). Na IRC, este estado inflamatório, com níveis aumentados de IL-1 β , IL-6, TNF- α , e proteína C reactiva é indiciário de lesões ateroscleróticas no rim, que podem comprometer a perfusão renal. A hemodinâmica renal também fica comprometida com a inflamação local dos componentes tubulo-intersticiais. Relativamente à ICC, níveis aumentados de TNF- α e IL-6 foram encontrados quer no plasma, quer no miocárdio de doentes com ICC, estando os seus níveis relacionados com a gravidade da doença (Levine, B. et al. 1990) (Torre-Amione, G. et al. 1996). Nijjima, A. et al. (1991) demonstraram que após um enfarte agudo do miocárdio (EAM), o aumento de IL-1 β estimula a libertação de noradrenalina pelos neurónios simpáticos, relacionando assim a inflamação com o estímulo do SNS.

Este estado de inflamação crónica causa a produção de ROS pela activação de leucócitos e a libertação dos seus componentes oxidativos. Além disto, Wassmann, S. et al. (2004) estudou que a IL-6 induz o aumento de produção de receptores de AT1 e de ROS pela Ang-II, relacionando assim a inflamação com a activação de ROS.

O SNS contribui para a regulação do volume de fluido extracelular e da pressão arterial, pela estimulação da libertação de renina. Converse et al. (1992) comprovou o aumento da actividade simpática em nervos periféricos, presente num estadio terminal de insuficiência renal, que consegue ser corrigido após nefrectomia. No início da ICC, a activação do SNS (por baroreceptores) é compensatória, pois estimula o aumento do inotropismo e débito cardíacos. Todavia, se a resposta simpática for excessiva, pode induzir apoptose dos cardiomiócitos e hipertrofia do miocárdio (pela noradrenalina). (Jackson, G. et al. 2000)

O SNS também afecta o sistema imunitário, através da estimulação de libertação de citocinas que por sua vez estimulam respostas inflamatórias, quer no leito vascular, quer nos túbulos renais, com a consequente formação de ROS. Estas ROS podem mediar o crescimento da neo-íntima nos vasos intra-renais, aumentando a pressão da arteríola aferente, conduzindo à maior libertação de renina. (Bongartz, Lennart et al. 2004)

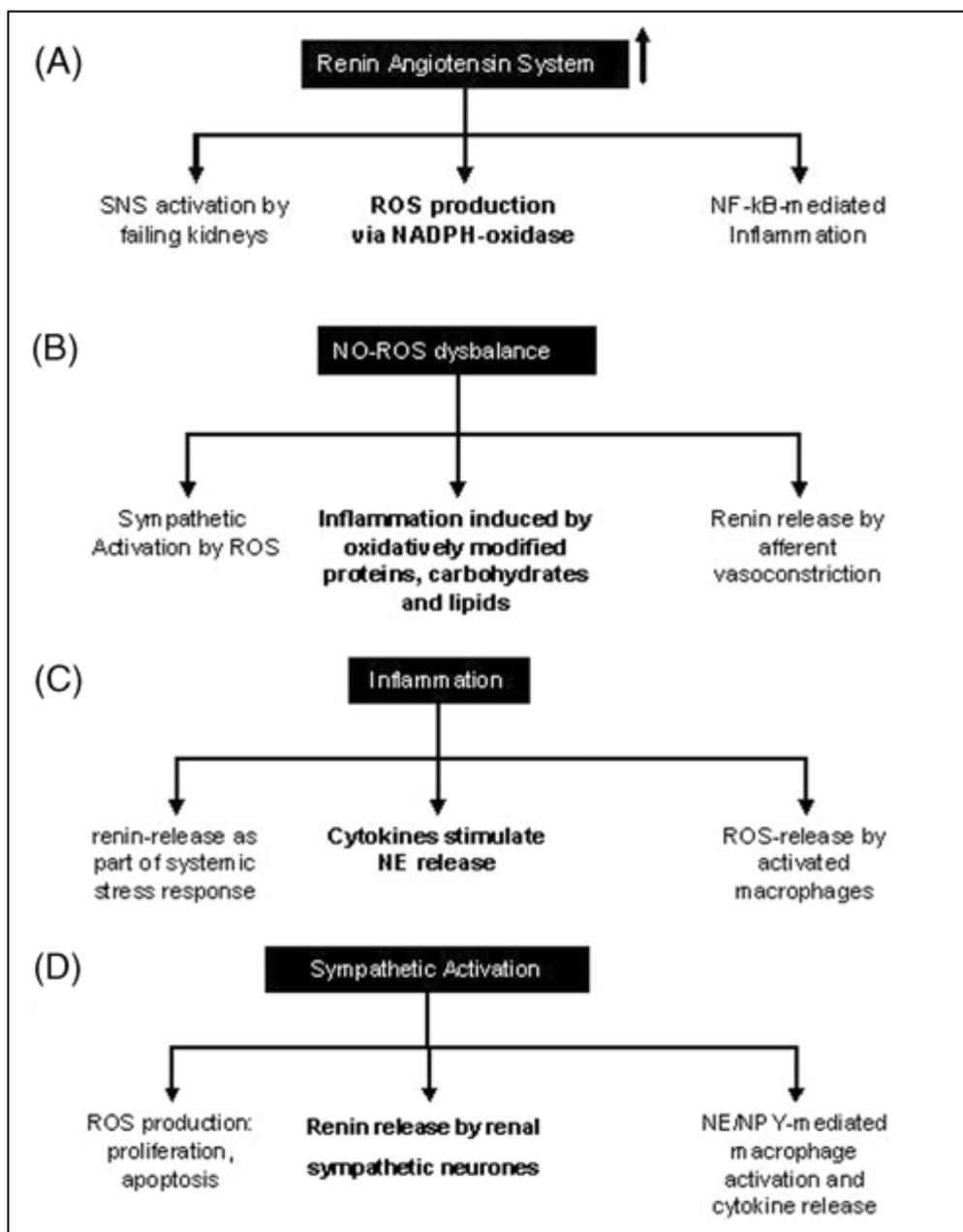


Figura 1: A) Ang II afecta os restantes conectores cardiorenais: SNS, ROS, inflamação; B) equilíbrio entre NO e o ROS afectando o SNS, o sistema renina-angiotensina e a inflamação induzida pelas ROS consequente da degradação de substâncias; C) inflamação responsável pela alteração funcional das ROS, promovendo a sua formação, e promovendo também a activação do SRAA; D) activação do sistema nervoso simpático que gera ROS, estimula a libertação de renina pelo rim e induz inflamação. Adaptado de Bongartz LG et al. 2004.

Ultimamente, vários estudos têm demonstrado que são também importantes factores para o desenvolvimento de SCR a congestão venosa, o resgate de fenótipos endoteliais e o aumento da pressão intra-abdominal, que podem, como última consequência, conduzir a lesões renais. (Shrestha, Kevin et al. 2010)

No SCR a activação do SRAA, responsável pela retenção hidrossalina, causa hipervolemia. Assim, também a pressão venosa renal encontra-se elevada, isto é, há congestão venosa (uma maior pré-carga que o rim tem de superar). Estudos demonstraram que o aumento da pressão venosa central (PVC) faz aumentar também a pressão das veias renais e dos túbulos distais, dificultando um normal funcionamento renal, conduzindo à insuficiência renal e à diminuição da excreção de sódio e água. (Winton, F. 1931) (Firth, J. et al. 1988)

Várias patologias cardiovasculares são responsáveis pelo aumento da PVC como por exemplo a hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita. Vários estudos demonstraram (ESCAPE – Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) que a pressão auricular direita é um parâmetro hemodinâmico que se correlaciona estreitamente com a progressão da disfunção renal. (Nohria, A. et al. 2008)

Damman K. et al. (2009) afirma que o aumento da PVC está intimamente relacionado com a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e portanto com o défice da função renal.

Existem evidências que indicam que a congestão venosa é um estímulo hemodinâmico para a inflamação vascular e sistémica, causando estiramento das células endoteliais devido a esta congestão. Este pode estimular um fenótipo endotelial mais activo, mais pro-oxidante e pro-inflamatório. (Ganda, A. et al. 2010) Estas ROS e citocinas pro-inflamatórias reduzem a excreção renal de sódio, por mecanismos de activação dos co-transportadores sódio/potássio/cloro, aumentando ainda mais a retenção de água, e consequentemente a congestão venosa. Pelo contrário, o aumento da diurese e diminuição do volume venoso

levará a uma menor activação das células endoteliais. Estes resultados demonstram a importância da diminuição da congestão venosa. Para responder a este objectivo, várias propostas terapêuticas existem no sentido de que, em alguns casos de resistência a diuréticos, em que não se consiga baixar a PVC, se usem anti-inflamatórios e anti-oxidantes a curto prazo. (Colombo, P. et al. 2010)

Num cenário de insuficiência cardíaca (principalmente direita), a acumulação sistémica de fluidos (intra e extra-vascular) leva à criação de edema peri-visceral, que clinicamente é visto através do aumento do perímetro abdominal. Com este aumento, os músculos da parede do abdómen exercem pressão inversa, aumentando a pressão intra-abdominal (PIA). Este aumento de PIA contribui para a lesão renal, indirectamente, pelo aumento da PVC, e directamente pela compressão que causa no rim. (Doty J. et al. 2000)

Mullens, W. et al. (2008) mostrou que em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, a remoção de fluidos corporais, por paracentese ou ultra-filtração, levou a uma redução significativa da PIA e correspondente melhoria da função renal.

Mais recentemente, tem-se verificado a importância da eritropoetina neste ciclo de interações. Na insuficiência renal, não está apenas afectada a função filtradora do rim, mas também a sua função produtora de eritropoetina, explicando a frequente anemia em pacientes com SCR. Para além disto, a eritropoetina tem uma função cardioprotectora: a activação do seu receptor nas células cardíacas protege contra a apoptose, a fibrose e a inflamação. (Rixen, N. et al. 2008) Estudos indicaram que o tratamento com estimuladores da eritropoiese, em pacientes com insuficiência cardíaca, insuficiência renal e anemia, melhoraram a função cardíaca e o *remodeling* cardíaco. (Palazzuoli, A. 2007)

Classificação:

Com o objectivo de uniformizar quer a definição quer a classificação do SCR, teve lugar em Setembro de 2008, uma conferência para facilitar o seu estudo, desenvolver melhores meios de diagnóstico e encontrar meios de tratamento e prevenção mais eficazes. Devemos ter sempre presente que, apesar do nome “síndrome cardiorenal”, a definição engloba a natureza bidireccional de interacções coração-rim. Após a análise de vários, classificou-se o SCR em 5 subtipos, de acordo com o órgão que primariamente sofre de disfunção (coração ou rim), e de acordo com a disfunção ser aguda ou crónica. Um quinto subtipo foi adicionado a esta classificação, correspondendo este a estados sistémicos que afectam ambos os órgãos, simultaneamente. (Ronco, Cláudio et al. 2009)

Tipo 1 - Síndrome cardiorenal agudo: declínio agudo da função cardíaca – insuficiência cardíaca aguda (ICA) (que pode ser dividido em 4 subtipos: edema pulmonar hipertensivo, com função sistólica esquerda preservada; descompensação aguda de uma insuficiência cardíaca crónica (DAICC); choque cardiogénico; e insuficiência ventricular direita), conduzindo a lesão ou disfunção renal, que por sua vez complica ainda mais a disfunção cardíaca. Estudos indicam que 27 a 40% dos pacientes hospitalizados por DAICC, desenvolvem lesões renais, acarretando um aumento da morbilidade e mortalidade.

(Ronco, Cláudio et al. 2009)

Tipo 2 – Síndrome cardiorenal crónico: disfunção cardíaca crónica (p. ex. ICC) que leva a lesão ou disfunção renal.

Tipo 3 – Síndrome reno-cardíaco agudo: agravamento agudo da função renal (p. ex. lesão renal aguda, isquémia ou glomerulonefrite) que conduz a lesão ou disfunção cardíaca (p. ex. insuficiência cardíaca ou arritmias).

Tipo 4 – Síndrome reno-cardíaco crónico: doença renal crónica que induz lesão ou disfunção cardíacas. Um estudo confirmou a existência de uma relação entre a severidade da disfunção renal, e o risco de morte por diferentes causas, nas quais os eventos cardiovasculares constituem 58% destas. (Tonelli, M. et al. 2006)

Tipo 5 – Síndrome cardio-renal secundário: condições sistémicas (aguda ou crónica) que conduzem, simultaneamente, a lesão ou disfunção do coração e do rim. Alguns exemplos são: sépsis, lúpus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, amiloidose, e outras condições inflamatórias crónicas. (Ronco, Cláudio et al. 2009)

É importante referir que esta classificação não é estática, isto é, a condição do doente pode não estagnar num só subtipo, ao longo de todo o percurso da sua doença. Pela natural evolução da patologia, a condição do doente poder-se-á movimentar pelos diferentes subtipos do síndrome. (Ronco, Cláudio et al. 2009)

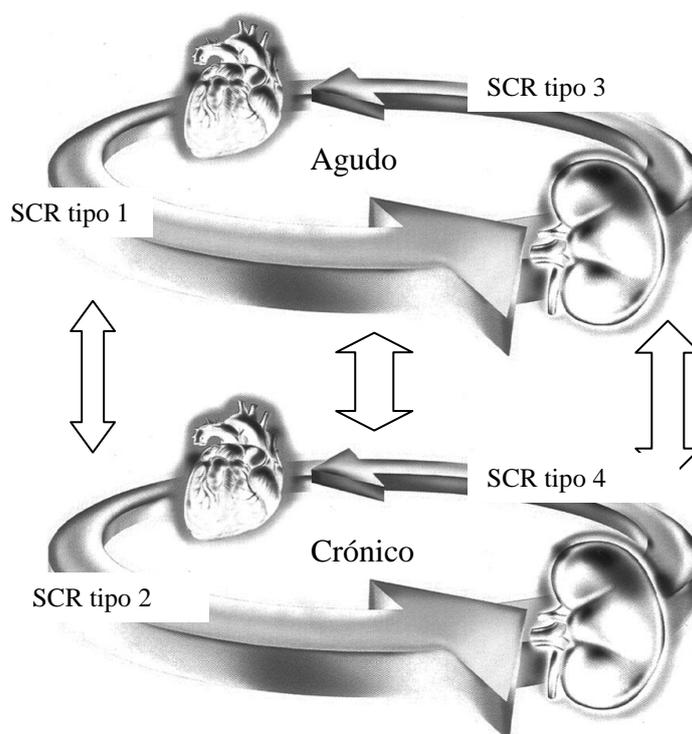


Figura 2: Esquema resumo da dinâmica dos diferentes tipos de SCR. Adaptado de Ronco C et al. 2010.

Síndrome cardiorenal agudo (tipo 1)	Disfunção cardíaca aguda, que conduz a disfunção renal.
Síndrome cardiorenal crónico (tipo 2)	Alterações cardíacas crónicas, que conduzem a disfunção renal.
Síndrome reno-cardíaco agudo (tipo 3)	Declínio agudo da função renal, causando disfunção cardíaca.
Síndrome reno-cardíaco crónico (tipo 4)	Disfunção renal crónica, causando disfunção cardíaca.
Síndrome cardiorenal secundário (tipo 5)	Condições sistémicas, causando, simultaneamente, disfunção cardíaca e renal.

Tabela 1: Classificação do síndrome cardiorenal.

Concluída a explicação dos fenómenos fisiopatológicos gerais e a classificação do síndrome em subtipos, torna-se importante integrar toda esta informação, para reconhecer os mecanismos conectores destes dois órgãos, que se encontram presentes especificamente em cada tipo do SCR.

Síndrome Cardiorenal tipo 1:

Vários estudos demonstram que o declínio da função renal é um importante factor de risco para a mortalidade em doentes com ICA. (Goldberg, A. et al. 2005) Isto indica que o aparecimento da disfunção renal não só é um marcador de mau prognóstico na ICA, mas que também tem implicações cardiovasculares por via dos estados inflamatórios sistémicos pelos quais é responsável. (Berl, T. et al. 2006) Estas reacções inflamatórias predispõem a um aumento de lesões ateroscleróticas no rim e nas coronárias, elevam os níveis plasmáticos de ROS, causando lesão de tecidos, e apoptose celular nos dois órgãos, comprometendo ainda mais as suas funções. Perante uma insuficiência cardíaca, existe um baixo débito cardíaco logo, uma inadequada perfusão renal, que estimula o SRAA (por via do SNS), causando retenção hidrossalina e conseqüentemente, um aumento da PVC, que condicionam congestão renal. (Ronco, C. et al. 2008) A angiotensina II, além de estimular a formação de ROS, causa vasoconstrição coronária, limitando a perfusão miocárdica, podendo condicionar um síndrome coronário agudo (SCA). (Berl, T. et al. 2006)

Outro parâmetro importante é a resistência aos diuréticos típica do SCR 1, devida ao estado congestivo. Este causa retenção hidrossalina pós-diurética, reduzindo os efeitos das drogas. (Ellison, D. et al. 1999) Com isto, os clínicos têm necessidade de aumentar as doses terapêuticas, mesmo sabendo os efeitos nefastos dos diuréticos sobre o rim (diminuem a capacidade de filtração renal), causando iatrogenia. Outro exemplo de iatrogenia são os radiocontrastes usados em meios complementares de diagnóstico na cardiologia como as angiografias coronárias e que contribuem para a lesão renal.

Os péptidos natriuréticos (péptido natriurético auricular (ANP) e péptido natriurético cerebral (BNP)) são libertados por estímulo de distensão das paredes cardíacas (com o aumento das pressões de enchimento cardíacas), por exemplo, numa insuficiência cardíaca. Ambos

aumentam a diurese e natriurese, promovem a vasodilatação e atenuam a actividade do SRAA. São assim cardio e renoprotectores. Infelizmente, com a evolução da doença este efeito diurético e vasodilatador atenua-se, por diversas razões: aumento da resistência renal, pela hiperactividade simpática e do SRAA; aumento da sua degradação por endopeptidases; uma desregulação dos seus receptores tipo A; e diminuição da perfusão renal. É importante notar que um bloqueio do SRAA pode reactivar a função do ANP e do BNP, abrindo novos caminhos terapêuticos. (Kshatriya, S. et al. 2010)

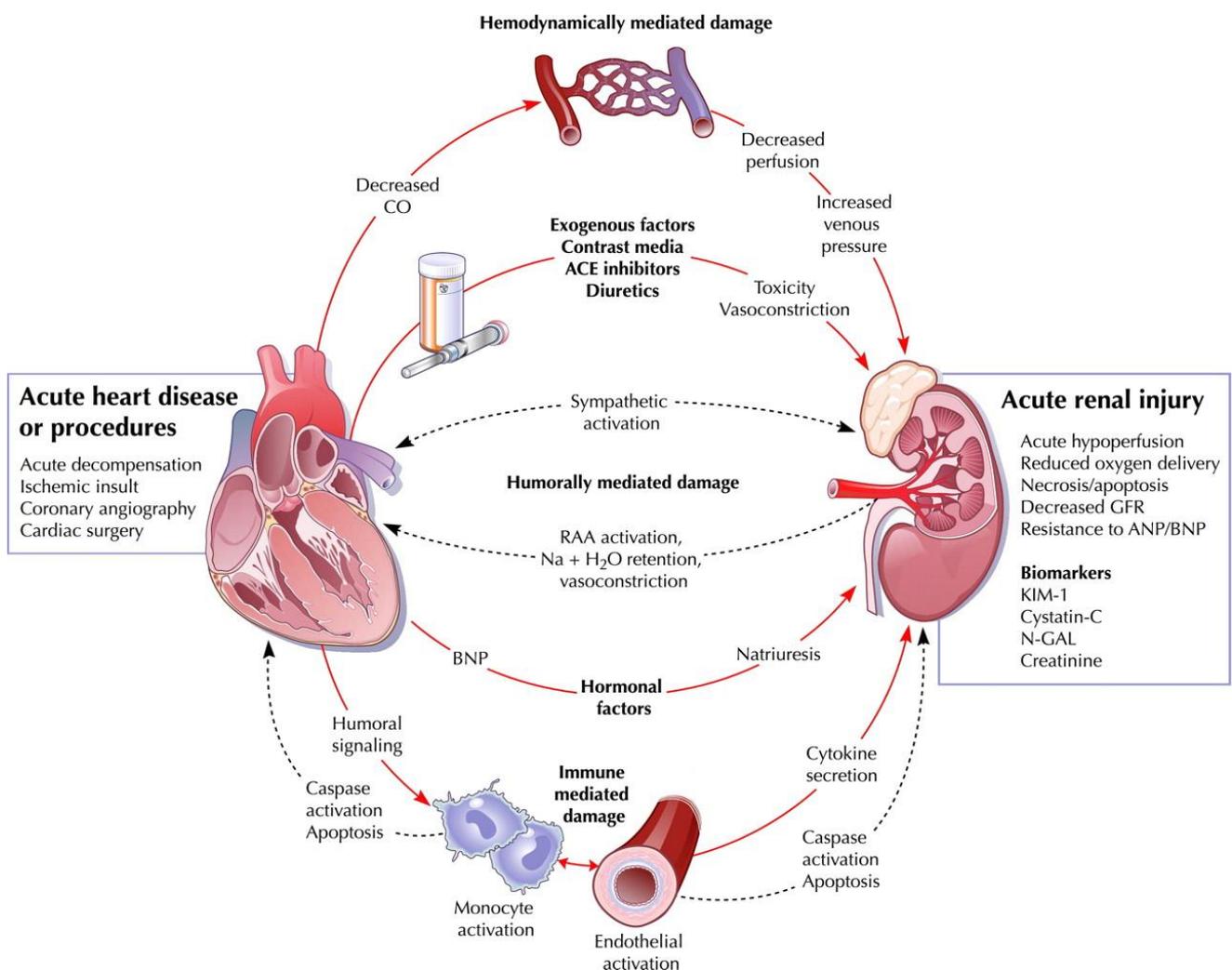


Figura 3: Interações fisiopatológicas do SCR tipo 1. Adaptado de Ronco C et al. 2008.

Síndrome Cardiorenal tipo 2:

Ainda existem muitas dúvidas relativamente à fisiopatologia deste síndrome. Na ICC é normalmente considerado que existe má perfusão renal durante um grande período de tempo, mas ainda nenhum estudo comprovou uma relação entre a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo e a taxa de filtração glomerular (TFG). (Ronco, C. et al. 2008) No estudo ESCAPE, não foi encontrada nenhuma ligação entre variações hemodinâmicas das artérias pulmonares e a concentração de creatinina plasmática. Por outro lado, a pressão na aurícula direita está muito relacionada com a TFG, concluindo com isto, que o mecanismo da hipoperfusão renal não é suficiente para explicar o síndrome, e que a PVC tem grande importância nesta patologia. Com a deterioração da função renal, devida a este défi ce de perfusão, à congestão venosa e ao estado inflamatório sistémico, o rim responderá com a activação do SNS e do SRAA, promovendo retenção hidrossalina e aumento da pressão arterial, aumentando assim a pós-carga cardíaca. (Ronco, C. et al. 2008)

Como a sua função filtradora encontra-se alterada, o doente entra em pouco tempo em urémia, com aumento do produto cálcio/fósforo (responsável pela diminuição da *compliance* aórtica, aumentando a pós-carga cardíaca); com aumento de péptidos vasoactivos (endotelina e angiotensina II) que são vasoconstrictores, responsáveis pela vasoconstrição coronária, e diminuição da sensibilidade ao ANP ou ao BNP; e aumento da produção de ROS.

Nesta fase, a produção de eritropoetina também está debilitada, tornando o coração mais exposto a estes agentes agressores e acelerando a patologia cardíaca. (Berl, T. et al. 2006)

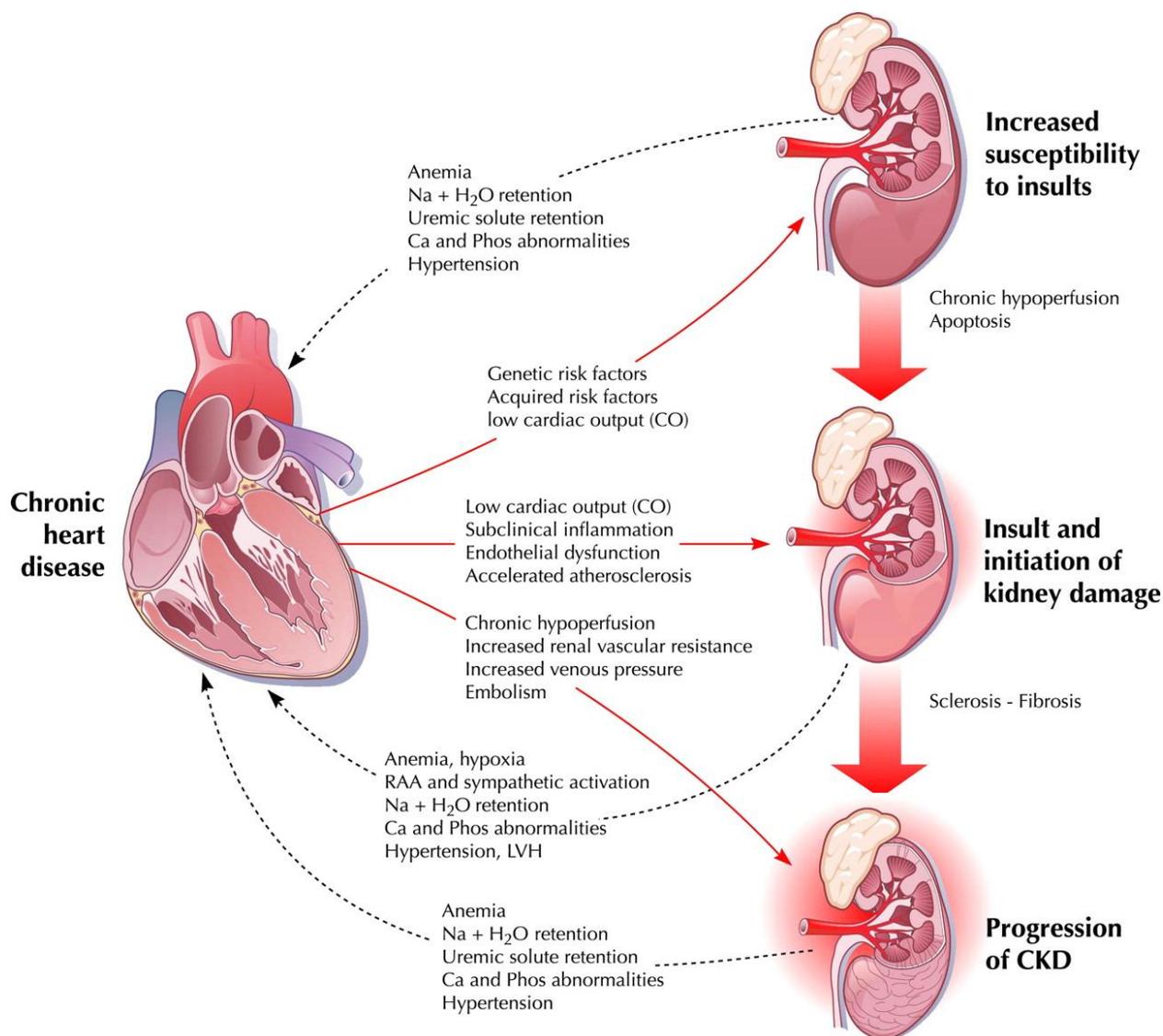


Figura 4: interações fisiopatológicas do SCR 2. Adaptado de Ronco C et al. 2008.

Síndrome Cardiorenal tipo 3:

Uma lesão renal aguda pode afectar o coração por diversos motivos: pelo aumento da retenção de fluidos, aumentando a pré-carga, causando disfunção cardíaca; por um estado de hipercaliémia que contribui para alterações da condução cardíaca; por um aumento de produtos urémicos que levam a acumulação de factores depressores cardíacos, e a pericardite; por acidémia, que leva a vasoconstrição pulmonar (contribuindo para insuficiência cardíaca direita), que tem um efeito inotrópico negativo e que juntamente com outros desequilíbrios electrolíticos pode conduzir a arritmias. (Ronco, C. et al. 2008)

Para além disto, uma lesão isquémica a nível renal conduz à activação de processos inflamatórios, (estudos indicam que citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1 e IL-6 são responsáveis pela lesão e apoptose de células cardíacas (Chen, D. et al. 2008)) e também à activação do SRAA e, com ele a uma vasoconstrição prejudicial à perfusão miocárdica e aos cardiomiócitos, sendo também responsável pelo aumento da pressão arterial, causando disfunção cardíaca. (Berl, T. et al. 2006)

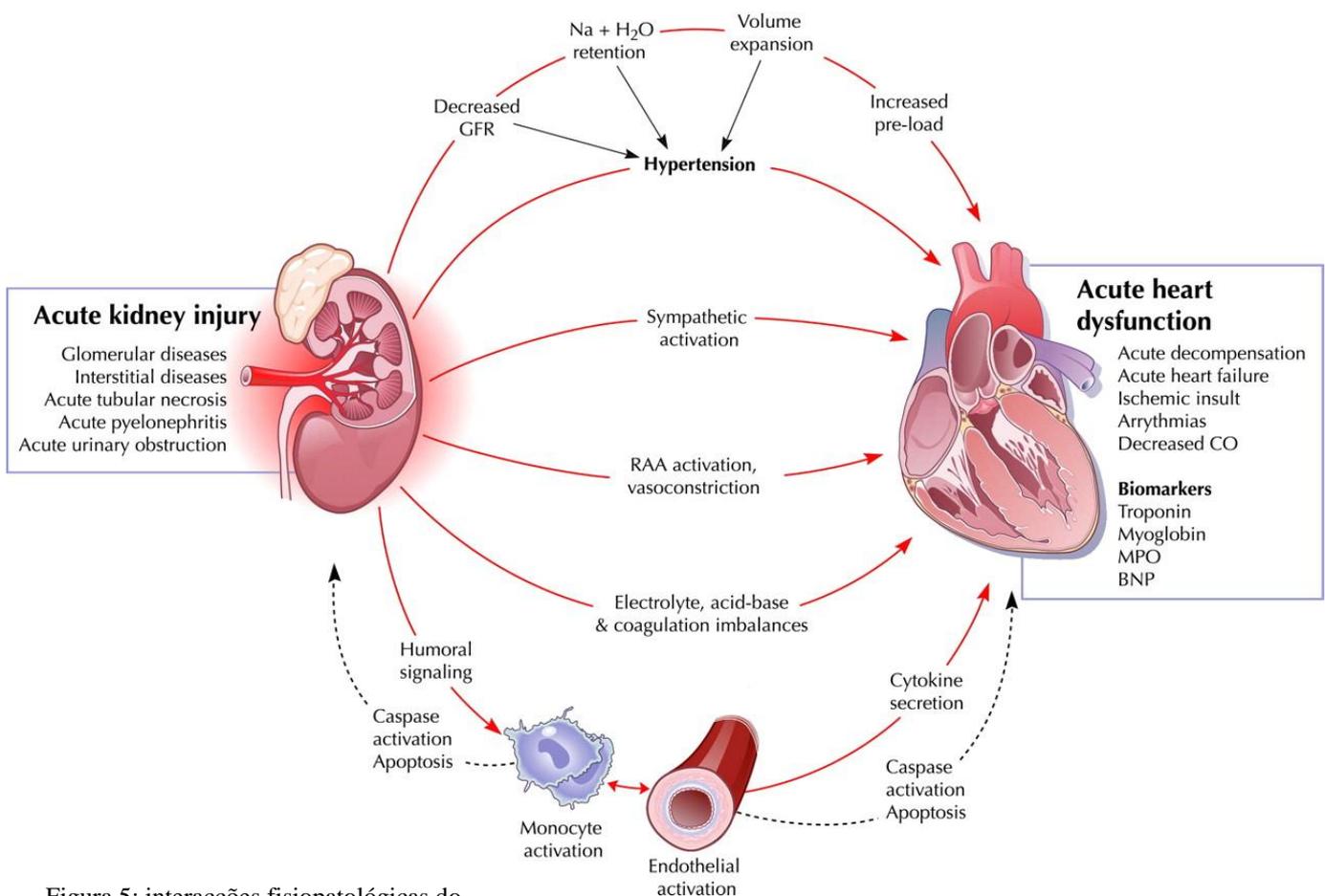


Figura 5: interações fisiopatológicas do SCR 3. Adaptado de Ronco C et al. 2008

Síndrome Cardiorenal tipo 4:

Actualmente, a insuficiência renal crónica (IRC) divide-se em 5 estádios diferentes (de acordo com a lesão renal e a TFG), e em todos estes estádios pode existir disfunção cardíaca. A IRC afecta o coração por mecanismos semelhantes aos da insuficiência renal aguda (IRA): retenção hidrossalina, citocinas inflamatórias, anormalidades cálcio/fósforo, anemia, produtos urémicos, ROS, disfunção endotelial, aterosclerose acelerada... com as mesmas consequências para o sistema cardiovascular. (Ronco, C. et al. 2008) O importante a reter é que um doente renal crónico tem várias comorbilidades que se traduzem num pior prognóstico a nível cardiovascular, e que devem ser tidas em conta na abordagem terapêutica. São exemplos disso o tabaco e a obesidade, a hipertensão, a dislipidémia, a actividade física reduzida e o estado inflamatório generalizado. (Berl, T. et al. 2006)

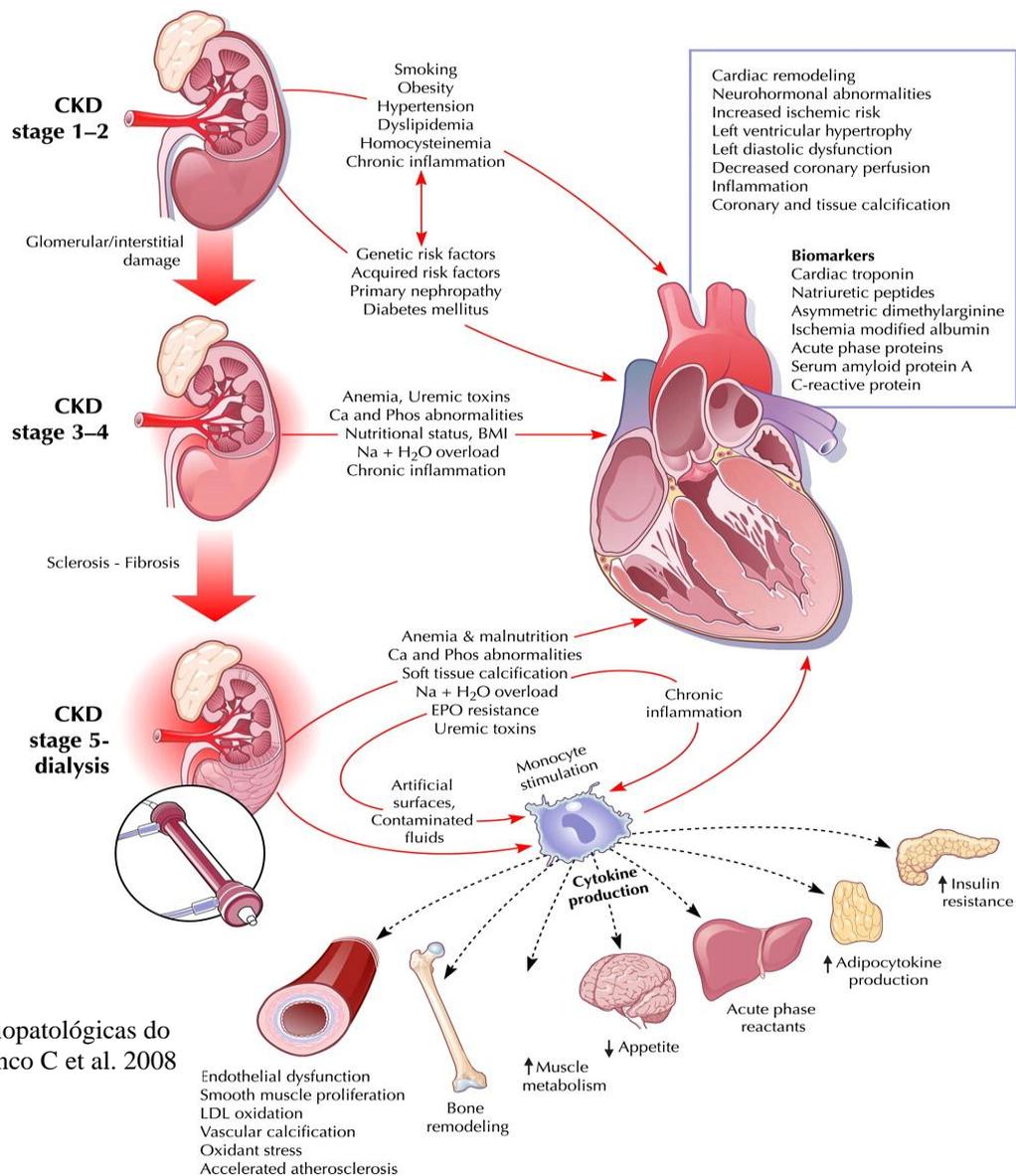


Figura 6: interações fisiopatológicas do SCR 4. Adaptado de Ronco C et al. 2008

Síndrome Cardiorenal tipo 5:

Actualmente, ainda não existe informação detalhada e sistematizada que explique como é que cada doença sistémica (diabetes, sépsis, amiloidose) actua em particular no rim e no coração. Algumas teorias indicam a que estas induzem estados inflamatórios, alterações hemodinâmicas, stress oxidativo (ROS), toxémias, entre outros, que conduzem a disfunção renal e cardíaca, e que estas (pelos estudos acima descritos neste trabalho) potencializam-se uma à outra. Permanece ainda uma falha de conhecimento, relativamente, a este síndrome mas, mas apesar disso, sabe-se que a sua abordagem terapêutica passa pela identificação da patologia primária em causa, e pelo seu tratamento. (Ronco, C. et al. 2008)

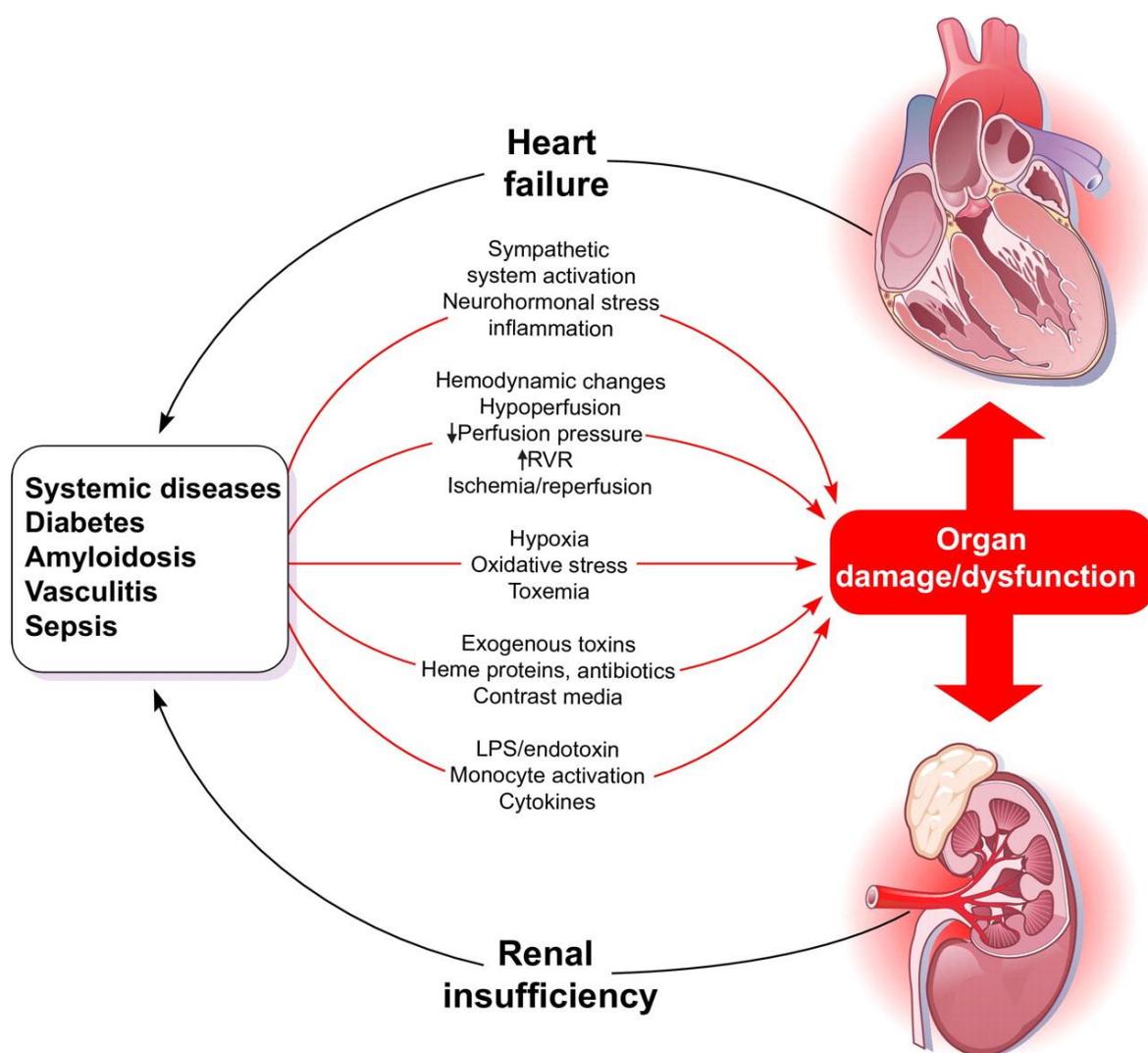


Figura 7: interações fisiopatológicas do SCR
5. Adaptado de Ronco C et al. 2008.

Epidemiologia:

Torna-se de grande importância conhecer a incidência e prevalência de cada subtipo do SCR, para assim permitir um melhor conhecimento dos factores de risco, dos métodos de diagnóstico mais específicos a utilizar e das terapêuticas mais eficazes e adequadas a cada subtipo, em particular.

Relativamente ao síndrome cardiorenal agudo (tipo 1), 19 a 45% dos pacientes com DAICC ou SCA apresentam lesões ou disfunção renais. Em ambas as patologias, reconheceu-se que quando a estas se associava disfunção renal, aumentava a mortalidade por eventos cardiovasculares, o tempo de hospitalização, o número de novas readmissões hospitalares, e a progressão da doença renal era muito mais rápida. (Heywood JT et al. 2007) (Newsome BB et al. 2008) Existe uma relação entre a gravidade da lesão renal e o risco de morte: um agravamento da função renal é factor de risco para a mortalidade a um ano (na ICA) (Goldberg, A. et al. 2005) e até mesmo pequenas variações da creatinina plasmática, de apenas 0.3 mg/dL, podem alterar esse mesmo risco. (José, P. et al. 2006)

Para além do défice da função renal, avaliado pela TFG e pela creatinina plasmática, o aumento da PVC é outro dos grandes factores contributivos para o aumento da morbidade e mortalidade do SCR tipo 1. Este facto é devido ao grande impacto que a congestão venosa pode ter na actividade renal, como anteriormente descrito. (Mullens, W. et al. 2008)

O síndrome cardiorenal crónico (tipo 2) é uma patologia muito frequente hoje em dia, mas muitas das vezes a distinção entre os SCR tipo 2 e o tipo 4 é difícil, pois não é óbvio saber em que órgão a disfunção surgiu primeiro. Outro obstáculo ao estudo epidemiológico no SCR tipo 2 é o facto de um síndrome cardiorenal agudo (tipo 1) poder evoluir para um tipo 2,

consoante a fase de doença em que é diagnosticado ou tratado. De qualquer modo, estudos mostraram que em doentes com insuficiência cardíaca, 63% tinham um algum défice de função renal, 29% disfunção renal moderada a grave, e que existia um risco de 7% de aumento da mortalidade por cada 10 mL/min de diminuição da TFG. (Smith, G. et al. 2006)

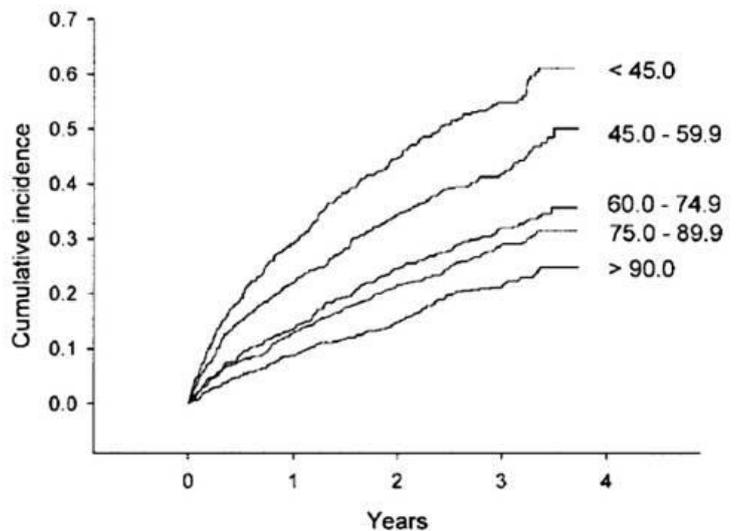


Gráfico 1: Incidência cumulativa de morte por causas cardiovasculares, ou de admissão hospitalar por agravamento de insuficiência cardíaca, estratificadas por estimativas de TFG em mL/min/1.73m²

Um outro exemplo de SCR tipo 2 são as cardiopatias congénitas. Um estudo feito em doentes com estas patologias mostrou que 50% apresentavam algum grau de disfunção renal, 9% tinham uma TFG menor que 60 mL/min/1.73m², apresentando um risco de morte em 3 anos, e que mesmo em doentes com anomalias congénitas de pequeno grau, havia défice de função renal. (Dimopoulos, K. et al. 2008)

Uma das principais dificuldades em definir a epidemiologia do síndrome reno-cardíaco agudo (tipo 3) é a dificuldade em definir insuficiência renal aguda (IRA). (Shrestha, K et al. 2010) Com o intuito de uniformizar o diagnóstico de IRA, escolheu-se a classificação de RIFLE/AKIN (*risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*) pela qual estudos mostram que a percentagem dos pacientes que se encontram hospitalizados por lesão renal aguda é de 9%.

Apesar de se reconhecer que IRA é uma das causas mais importantes para disfunção cardíaca, a incidência e prevalência deste síndrome é ainda desconhecida. No entanto, com os novos conhecimentos sobre biomarcadores de lesão renal, que permitem um diagnóstico mais rápido e sensível de IRA, e com novos estudos para prevenção da lesão renal, por radiocontraste ou por cirurgia cardíaca, o nosso leque de conhecimentos epidemiológicos sobre o SCR tipo 3 irá aumentar. (Ronco, C. et al. 2008)

Em doentes com história de IRC, é muito frequente ocorrer disfunção cardíaca. A taxa de mortalidade cardiovascular é 10 a 20 vezes superior em doentes com IRC, comparativamente a doentes que não sofrem dessa patologia. (Johnson DW et al. 2007) Segundo Pokhrel N. et al. (2008), 43,6% de doentes com IRC em estágio terminal morrem por causas cardiovasculares.

Vários estudos observaram no síndrome reno-cardíaco crónico (tipo 4), aumentos da prevalência de disfunção ventricular esquerda e de insuficiência cardíaca directamente associados com o declínio da função renal. (Muntner P. et al. 2002) (Go AS et al. 2004) Segundo o registo ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), que inclui mais de 105 000 doentes admitidos por DAICC, 30% tinham história de insuficiência renal, 21% tinham concentrações de creatinina plasmática acima de 2 mg/dL, e 9% tinham concentrações de creatinina acima de 3 mg/dL. (Bock, J. 2010) Este registo indicou também que em mulheres com ICA, menos de 10% apresentavam TFG normal e que 46,8% sofriam de insuficiência renal grave. Em homens, os números eram apenas ligeiramente mais favoráveis, nos quais 60% apresentavam insuficiência renal moderada. (Adams, K. et al. 2005)

Para além da IRC, é importante ter em conta que os doentes dialisados sofrem igualmente de uma maior taxa de mortalidade por causas cardiovasculares, comparativamente com a população geral. (Berl, T et al. 2006).

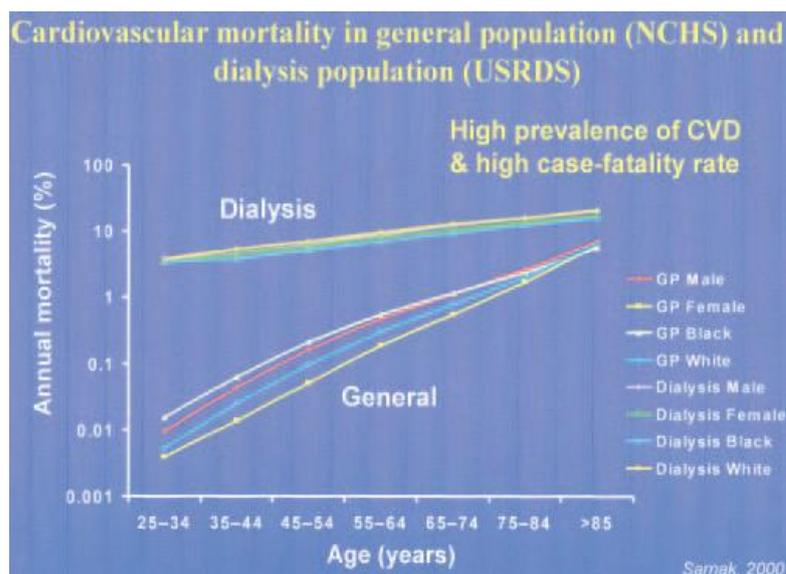


Gráfico 2: Mortalidade cardiovascular na população geral, e na população em diálise. Adaptado de Sarnak MJ et al. 2000

Relativamente ao SCR secundário a uma condição sistémica (tipo 5) existem escassos dados epidemiológicos, devido ao enorme número e variedade de doenças que podem atingir simultaneamente o coração ou o rim. Além disto, patologias como a hipertensão e a diabetes mellitus, consoante o estadio da doença em que são diagnosticadas, podem inserir-se noutros subtipos do SCR, dificultando ainda mais o estudo epidemiológico. (Ronco, C. et al. 2008)

Um exemplo de SCR tipo 5 é a sépsis. Entre 11 a 42% dos doentes sépticos sofrem de insuficiência renal aguda (Yegenaga I et al. 2004) (Bagshaw SM et al. 2008) e 40 a 80% apresentam elevação das troponinas cardíacas, associadas a uma miríade de fenómenos cardiodepressores, desde a acção tóxica directa sobre o miocárdio de mediadores humorais à destabilização de doença coronária previamente estável, quer ao agravamento de disfunção ventricular previamente presente. (Ammann P et al. 2001) (Mehta NJ et al 2004)

Torna-se portanto de extrema importância o melhor conhecimento da fisiopatologia, de forma a melhorar a definição e classificação do SCR e facilitar os estudos epidemiológicos,

permitindo a identificação de factores de risco, a criação de critérios de diagnóstico, e a descoberta de tratamentos mais específicos e eficazes.

Meios de diagnóstico:

Apesar do SCR ser uma entidade cada vez mais reconhecida entre cardiologistas e nefrologistas, o seu diagnóstico não é fácil. Como o síndrome envolve dois órgãos/sistemas, vários métodos de diagnóstico estão disponíveis. Torna-se por isso necessário reunir todo o conhecimento destes mesmos métodos para avaliação da função e lesão cardíaca e renal. Os métodos de imagem continuam a ser muito utilizados, principalmente para avaliar a função e estrutura orgânicas, enquanto que os biomarcadores (presentes no sangue e na urina) são métodos emergentes, cada vez mais utilizados, e de grande valor para a avaliação quer da função, quer da lesão de órgão. Actualmente, propõe-se a combinação de ambos: biomarcadores e métodos de imagem, para assim obtermos um diagnóstico mais sensível, específico e precoce. (Iwanaga, Y. et al. 2010) (Maisel A. et al. 2011)

- ***Biomarcadores:***

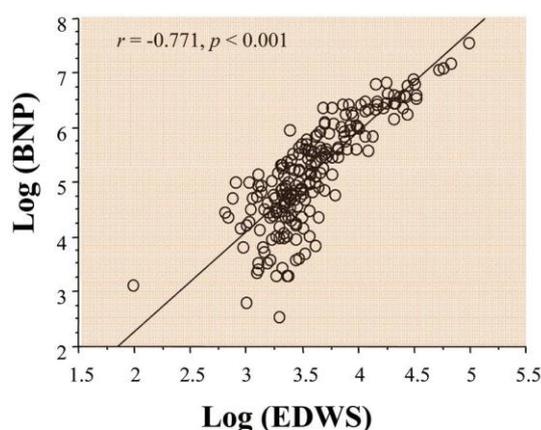
Os biomarcadores têm tido uma crescente importância como métodos de diagnóstico, pois apresentam-nos imensas potencialidades futuras, como por exemplo: identificar e classificar o SCR, determinar a fase de evolução da doença, monitorizar tratamentos, e estudar o prognóstico.

Avaliação cardíaca:

Péptidos natriuréticos na patologia cardíaca:

São uma família de hormonas (ANP – atrial natriuretic peptide; BNP – brain natriuretic peptide; CNP – c-type natriuretic peptide), cuja sua principal função é proteger o coração do excesso de volume de fluidos corporais. O ANP e o BNP são libertados do coração, em resposta ao estiramento das fibras miocárdicas (por aumento do volume sanguíneo nas câmaras cardíacas), e exercem a sua função vasodilatadora, natriurética e diurética, nos diferentes tecidos. Quer o NT-proBNP (fragmento inactivo do BNP) quer o BNP (hormona activa) são usados, actualmente, como excelentes marcadores de diagnóstico, tratamento e prognóstico na insuficiência cardíaca, em doentes com uma boa função renal. (Iwanaga, Y. et al. 2010) Outros estudos comprovam uma relação entre a libertação destes dois péptidos e o estiramento das fibras do ventrículo esquerdo, na fase final da diástole, em doentes com uma depuração de creatinina normal. (Figura A) (Iwanaga, Y. et al. 2006)

(A)



A: relação entre o log de BNP no plasma, e o log do estiramento das fibras do músculo ventricular (EDWS) esquerdo no final da diástole. Adaptado de Iwanaga Y et al. 2010.

(B)

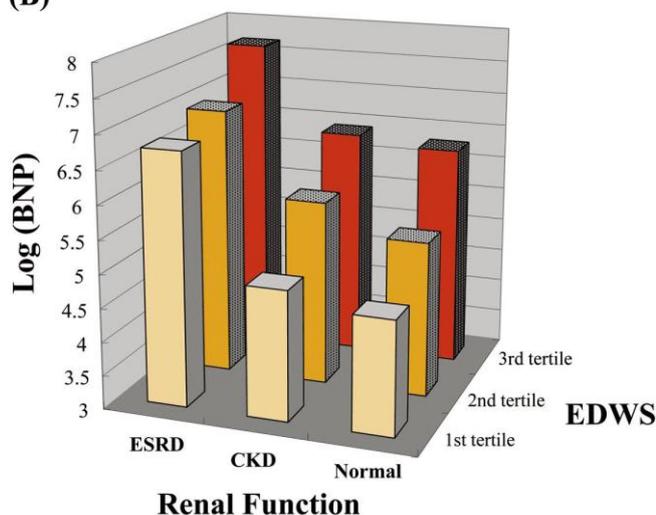


Figura B: Relação entre a concentração plasmática de BNP e o grau de estiramento das fibras musculares do ventrículo esquerdo, consoante o grau de função renal. (ESRD – insuf. Renal estadio final; CKD – insuficiência renal crónica). Adaptado de Iwanaga Y et al. 2010.

O problema de usar o NT-proBNP e o BNP como marcadores de disfunção cardíaca, em pacientes com diminuição da depuração de creatinina é a dúvida sobre se o aumento da concentração plasmática dos péptidos se deve à deficiente filtração, ou à produção aumentada, por aumento do estiramento cardíaco. (Iwanaga, Y. et al. 2010) Van Kimmenade et al (2009) e Niizuma et al (2009), em estudos independentes, comprovaram que o aumento destas hormonas está muito mais relacionado com o grau de gravidade da patologia cardíaca, do que com o grau de disfunção renal. (Figura B) No entanto, é necessário ter em atenção que no estudo de Niizuma et al (2009) concluiu-se que a relação entre o estiramento das fibras do ventrículo esquerdo e a concentração de BNP, em doentes com ESRD e em diálise, não é a mesma que em doentes com IRC ou com boa função renal. Por isso, nesses casos a utilidade clínica do BNP para diagnóstico de IC é muito limitada.

Troponinas cardíacas: as troponinas T e I (mais especificamente cTnT e cTnI) são componentes da porção contráctil das fibras musculares cardíacas. São libertadas na presença de lesão celular das células miocárdicas e são detectadas no plasma 3 a 12h após a lesão, em concentrações proporcionais ao grau de extensão da lesão. São específicas do músculo cardíaco, e podem estratificar a gravidade da lesão, sendo por isto, muito utilizadas para o diagnóstico e estratificação de risco em casos de SCA. (Jaffe, A. et al. 2006)

Além da sua utilização nos SCA, vários estudos indicaram que também podem ser detectadas na presença de insuficiência cardíaca de etiologia não-isquémica e que a sua diminuição está relacionada com a melhoria do estado clínico dos doentes. (La Vecchia, L. et al. 1997) Para além disto, se os seus níveis forem medidos com regularidade, comprova-se que o seu aumento evolui proporcionalmente com o aumento do risco de novos eventos cardíacos, isto é, permitem a estratificação do risco de morbilidade/mortalidade. (Miller, W. et al. 2009) Actualmente, ainda não se comprovou que a elevação das troponinas está relacionada com a

função renal. A sua depuração é alterada na presença de patologia renal, mas persistem dúvidas se o seu aumento é indicativo de lesão renal, como acontece no coração. Um estudo confirmou que em doentes com insuficiência renal terminal, um aumento de troponinas está directamente relacionado com o aumento do risco de morte cardíaca, mesmo na ausência de qualquer sintomatologia. Os autores concluem que as troponinas têm um elevado valor prognóstico e que podem ser um factor de peso nas decisões terapêuticas. (Khan, N. et al. 2005)

Biomarcadores de função renal:

Actualmente, a taxa de filtração glomerular (TFG) é considerado o melhor medidor da função renal. Pode ser estimada de acordo com a concentração plasmática de um marcador endógeno (inulina ou creatinina) ou exógeno (iotalamato, tecnésio 99), tendo em atenção a idade, género, raça e massa muscular de cada paciente. (Krum et al. 2009)

Na prática clínica, a concentração de creatinina plasmática é o biomarcador mais usado. No entanto, esta é dependente da massa muscular e do consumo de proteínas, por isso, pode sofrer alterações não conseguindo reflectir tão fielmente a função renal. (Krum et al. 2009)

A cistatina C é um inibidor endógeno das proteinases (com baixo peso molecular). É sintetizada e libertada no plasma por todas as células nucleadas a uma taxa constante, não depende da massa corporal, do tipo de nutrição ou do sexo, é totalmente filtrada na membrana glomerular e catabolizada nos túbulos proximais, e tem uma precisão diagnóstica superior à da creatinina plasmática. (Dharnidharka, V. et al. 2002) No entanto, é afectada pela função tiroideia, pela terapia com glicocorticóides e por estados inflamatórios. Mesmo assim apresenta vantagens relativamente à creatinina: a sua medição, no plasma, detecta lesões

renais agudas 24 a 48h antes que a medição da creatinina plasmática, tornando-a um marcador precoce da diminuição da filtração renal, mais do que um marcador de lesão tubular. Por outro lado, quando medida na urina, é um bom indicador de disfunção tubular. (Iwanaga, Y. et al. 2010)

Mas para além do seu papel como marcador de função renal, muitos estudos recentes mostram que a cistatina C é um bom marcador de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca e na população geral, relativamente à mortalidade cardiovascular. (Taglieri, N. et al. 2009)

Patel, P. et al. (2009) identificou uma associação entre o aumento da cistatina C e o aumento da massa do ventrículo esquerdo e Lui, J. et al. (2004) estabeleceu uma relação entre este inibidor das proteases e a aterosclerose. Este estudo mostrou que um aumento da actividade de proteases elastolíticas, presentes num processo aterosclerótico, é acompanhado de uma elevação da cistatina C, como contra-balanceador deste processo, pelo seu papel inibitório das proteases. Outros estudos comprovaram que níveis elevados de cistatina C em doentes com doença coronária estão associados a um aumento do risco de mortalidade por enfarte agudo do miocárdio ou por insuficiência cardíaca. (Ix, J. et al. 2007) (Ichimoto, E. et al. 2009)

Ainda não são claros os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por estas interacções entre a cistatina C e o coração; mais estudos serão necessários para as esclarecer. (Taglieri, N. et al. 2009) Contudo, tirando partido dos dados clínicos disponíveis, vários investigadores associaram a cistatina C com os outros marcadores de lesão cardíaca como o NT-proBNP e a cTnT e compreenderam o seu grande valor prognóstico e de estratificação de risco, que todos conjugados podem facultar, permitindo uma optimização do tratamento. (Manzano-Fernandez, S. et al. 2009) (Alehagen, U. et al. 2009)

Biomarcadores de lesão renal: são igualmente de grande importância no SCR porque detectando a patologia primária precocemente e com uma intervenção terapêutica rápida, o prognóstico torna-se mais favorável.

Lipocalina associada a gelatinase neutrofílica (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin): é uma glicoproteína da família das lipocalinas, presente nos grânulos dos neutrófilos. A sua expressão é rapidamente induzida nos túbulos renais na presença de lesão renal aguda, sendo por isso um dos biomarcadores de eleição nas lesões isquémicas e nefrotóxicas no rim. (Iwanaga, Y. et al. 2010) No entanto, os seus níveis também aumentam na presença de um processo inflamatório ou sempre que os neutrófilos são activados. Como consequência, aumenta a expressão de NGAL na presença de placas ateroscleróticas, doença coronária e enfarte do miocárdio. (Hemdahl, A. et al.2006) (Zografos, T. et al. 2009)

Yndestad et al. (2009) comprovou a presença de vestígios de NGAL nos cardiomiócitos de doentes com lesões isquémicas do miocárdio.

Concluindo, é de grande interesse que esta glicoproteína seja investigada, por ser um marcador precoce de lesão renal, e por estudos indicarem que também o pode ser em lesões cardíacas, tornando-a um marcador bi-orgânico (do coração e do rim).

Interleucina 18 (IL-18): é uma citocina pro-inflamatória, que é detectada na urina, após lesões isquémicas agudas, nos túbulos proximais. (Melnikov, V. et al. 2001) Relativamente à creatinina, tem a vantagem de ser mais rápida (os seus níveis elevam-se 2 dias antes que a creatinina plasmática), apresentando uma grande sensibilidade para lesões renais agudas. (Parikh, C. et al. 2004) No entanto, estudos indicam que a concentração de IL-18 também se eleva em casos de azotémia pré-renal, infecção do tracto urinário, IRC e síndrome nefrótica. (Krum, H. et al. 2009)

Molécula 1 de lesão renal (M1-LR) é uma proteína que é altamente expressa no túbulo proximal, perante isquémia ou nefrotoxicidade. Está presente na urina, e os seus valores praticamente não são alterados em IR aguda pré-renal, IRC nem em nefropatia por contraste. No entanto, não é considerada um bom marcador de lesão renal aguda, porque os seus níveis elevam-se apenas 12 a 24h após a mesma. (Edelstein, C. 2008) (Coca, S et al. 2008)

No entanto, é possível medir os três marcadores acima descritos na urina, e através da combinação das suas medições, estes podem tornar-se uma aliciante opção diagnóstica.

De todos estes marcadores anteriormente descritos, os que na prática clínica poderão ser mais facilmente usados são a NGAL e a cistatina C. No entanto, ainda são necessários mais estudos e investigações clínicas. (Ronco, C. et al. 2008)

Bioimpedance vector analysis (BIVA): é um método rápido e não invasivo, que através de dados clínicos do doente e de fórmulas matemáticas, permite estimar a quantidade de água presente no corpo de um doente, e que se aplicado diariamente oferece-nos as variações de fluidos, sofridas pelo mesmo. Numa recente conferência de consenso (Ronco, C. et al. 2008), propôs-se que a aplicação deste método, juntamente com o BNP e a NGAL, permitisse um acompanhamento mais apertado do estado de hidratação do doente. Um estado de hidratação adequado facilitará um melhor manuseamento de estratégias terapêuticas e prevenirá a degradação das funções cardíacas e renais.

- ***Outros métodos de diagnóstico para avaliação cardíaca:***

Existem vários testes de diagnóstico de rotina que permitem confirmar ou excluir o diagnóstico de insuficiência cardíaca, e que aliando-se aos biomarcadores, trazem-nos a potencialidade de melhor quantificar a lesão e função deste órgão. Os exames seguintes são considerados os mais ajustados, e frequentemente utilizados nestes doentes:

Electrocardiograma (ECG): é o registo gráfico dos potenciais eléctricos gerados pelo coração. A sua utilidade clínica advém da sua disponibilidade imediata como exame não-invasivo, barato e versátil. É usado para o diagnóstico de distúrbios do ritmo cardíaco, alterações da condução, isquémia miocárdica, aumento e hipertrofia cardíacas, alterações metabólicas como por exemplo a hipercaliémia, muito relacionada com alterações da função renal, que pode pôr em risco a vida destes doentes. (Fauci A et al. 2008).

Radiografia torácica (Rx tórax): é um elemento essencial dentro do conjunto de meios de diagnósticos na IC porque permite detectar múltiplos sinais radiológicos relacionados com esta patologia, como por exemplo: cardiomegália, congestão pulmonar e derrame pleural. (Dickstein K et al. 2008)

Ecocardiografia: o termo Ecocardiografia refere-se a todas as técnicas de imagiologia ecográficas cardíacas, incluindo o estudo com Döppler. A confirmação por ecocardiograma do diagnóstico de IC é obrigatória e deve ser realizada precocemente desde que haja suspeita de estarmos perante esta patologia. É um método de acesso fácil, rápido, não invasivo e seguro, e disponibiliza muita informação sobre a anatomia cardíaca como os volumes, geometrias e massas das câmaras e vasos do coração, movimento anormal das paredes e funcionamento valvular. Permite ainda avaliar a funcionalidade hemodinâmica deste órgão com o uso associado do estudo Doppler, medindo a velocidade do fluxo sanguíneo nas câmaras, válvulas e grandes vasos.

Após a realização destes três meios complementares de diagnóstico essenciais para o estudo da IC, poder-se-á complementá-lo com outros exames tais como: ecocardiografia trans-esofágica, ecocardiografia de sobrecarga, ressonância magnética cardíaca, tomografia computadorizada, prova de esforço, exames de cardiologia nuclear como a PET (tomografia de emissão de positrões) e SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único). (Fauci A et al. 2008) (Dickstein K et al. 2008)

- ***Outros métodos de diagnóstico para avaliação renal:***

Além dos métodos já descritos anteriormente que avaliam a função renal, outros dois exames complementares de diagnóstico essenciais para apreciar a funcionalidade do rim são a ecografia e o cintigrama de perfusão renal.

A Ecografia renal permite o estudo da morfologia e ecoestrutura do rim, avaliando alterações do tamanho e do parênquima, que acompanham diversas patologias renais, como por exemplo, a redução do tamanho renal com áreas correspondentes a tecido cicatricial, é característico de IRC. Por outro lado o aumento das suas dimensões, com a presença hidronefrose é consequência de lesões sistémicas como a diabetes *mellitus* ou a amiloidose.

O Cintigrama renal é usado na avaliação da perfusão do rim, que encontra interesse no SCR 2 quando uma suspeita que um baixo débito cardíaco possa estar a comprometer a função renal por um aporte sanguíneo diminuído ao rim; na avaliação da sua morfologia, função e quantificação da TFG, com especial interesse numa IRC (SCR 4). (Fauci A et al. 2008)

	Prós	Contras
Avaliação cardíaca		
<u>Péptidos natriuréticos</u>	Bons marcadores de diagnóstico e prognóstico em IC	Baixa utilidade clínica em doentes com grave disfunção renal (a sua depuração é alterada na presença de patologia renal)
<u>Troponinas</u>	Bons marcadores de diagnóstico e prognóstico em patologia cardíaca isquémica (SCA)	Baixa utilidade clínica em doentes com grave disfunção renal (a sua depuração é alterada na presença de patologia renal)

<u>ECG</u>	Avalia distúrbios de ritmo e da condução cardíaca, isquémia miocárdica e hipertrofia do coração, relacionados com IC quer crónica, quer aguda.	
<u>Rx torax</u>	Avalia dimensões cardíacas e patologia pulmonar associada	Inespecífico
<u>Ecocardiograma</u>	Visualização directa das câmaras do coração e grandes vasos. Avalia a hemodinâmica cardíaca.	
Avaliação renal		
<u>Taxa de filtração glomerular</u>	Ótimo medidor da função renal	
<u>Concentração creatinina plasmática</u>	Medidor rápido da função renal.	Dependente da massa muscular e de ingestão de proteínas
<u>Cistatina C</u>	Marcador precoce da diminuição da TFG; Marcador de prognóstico e de estratificação de risco na patologia cardíaca (em ass. cTnT e 35ró-BNP) <u>Grande utilidade clínica</u>	Afectada por função tiroideia, glicocorticóides e estados inflamatórios.
<u>NGAL</u>	Marcador bi-orgânico <u>Grande utilidade clínica</u>	Níveis elevam-se com qualquer tipo de processo inflamatório, que origine activação de neutrófilos.
<u>Interleucina 18</u>	Marcador precoce de lesões isquémicas agudas renais.	Baixo grau de especificidade.
<u>Molécula 1 de lesão renal</u>	Marcador de isquémia e toxicidade renal.	Marcador tardio (eleva-se apenas 12 a 24h após a lesão renal)
<u>BIVA</u>	Avalia estado de hidratação do doente; permite o melhor controlo da terapêutica.	
<u>Ecografia renal</u>	Avalia morfologia e ecoestrutura renais.	
<u>Cintigrama renal</u>	Avalia perfusão, morfologia e função renais.	

Tabela 2: Resumo dos principais meios complementares de diagnóstico no SCR.

Prevenção:

Vários factores e co-morbilidades são responsáveis pelo aumento do número de casos de patologia cardíaca e renal, como por exemplo, o aumento da esperança média de vida, a obesidade, a diabetes *mellitus* tipo 2, a hipertensão, entre outros. Devido à crescente importância que o síndrome cardiorenal assume, torna-se de igual importância preveni-lo. Apesar do que acontece no tratamento, ainda não existem recomendações específicas para a prevenção do SCR. Tendo em conta o conceito de que uma vez iniciado o síndrome é difícil interrompê-lo e que a sua reversão nunca será completa, propuseram-se um conjunto de recomendações para a sua prevenção. (McCullough, P. et al. 2010)

Tipos de SCR	Conceitos chave para a prevenção
<p>SCR tipo 1 (síndrome cardiorenal agudo) Agravamento agudo de uma insuficiência cardíaca, síndrome coronária aguda, choque cardiogénico, levando a descompensação da função renal.</p>	Prevenir o agravamento da insuficiência cardíaca e eliminar factores de risco da doença coronária.
<p>SCR tipo 2 (síndrome cardiorenal crónico) Anormalidades crónicas da função cardíaca, conduzindo a um défice da função renal.</p>	Optimização da terapêutica da insuficiência cardíaca crónica, com controlo regular da PA e do volume de líquidos.
<p>SCR tipo 3 (síndrome reno-cardíaco agudo) Agravamento agudo da função renal (p. ex. lesão renal aguda induzida por contraste ou por cirurgia cardiovascular) levando a disfunção cardíaca.</p>	Prevenção da lesão renal aguda e redução dos factores de risco para SCR III.
<p>SCR tipo 4 (síndrome reno-cardíaco crónico) Doença renal crónica que conduz a um défice da função cardíaca, a hipertrofia do coração, e a um aumento do risco de eventos cardiovasculares.</p>	Atenuar a progressão da doença renal e reduzir os factores de risco para o SCR IV.
<p>SCR tipo 5 (síndrome cardio-renal secundário) Condição sistémica (p. ex. diabetes mellitus, sepsis), que causa insuficiência de ambos os órgãos, coração e rim.</p>	Tratamento da doença sistémica responsável pela disfunção de ambos os órgãos.

Tabela 3: Conceitos para a prevenção do SCR. Adaptada de McCullough, P. et al. 2010.

Como no **síndrome cardio-renal agudo** (tipo 1) o evento desencadeador é o cardiovascular, o mais importante será prevenir o evento primário. É também importante ter conhecimento dos principais factores precipitantes de descompensação aguda da insuficiência cardíaca, como: pneumonia, hipertensão, fibrilhação auricular, isquémia cardíaca aguda, fraca adesão à dieta com restrição de sódio e à terapêutica, e degradação da função renal. (Fonarow, G. et al. 2008) Quanto aos indivíduos com insuficiência cardíaca *de novo* a prevenção prende-se essencialmente nas estratégias da American Heart Association para os estádios A e B, como por exemplo: controlo da pressão arterial, uso de protectores cardíacos, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), os antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAs) e os Bloqueadores β , alteração dos factores de risco para doença coronária, evicção de medicação que cause retenção hidrossalina (p. ex. anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), que reduzem a produção de prostaglandinas, as quais são importantes para a manutenção do fluxo arteriolar aferente renal). (Hunt, S. et al. 2009) Para além disto, a educação para a saúde do doente, relativamente a hábitos de vida saudáveis, ao cumprimento de uma dieta com restrição de sal e baixa em gorduras, e para a adesão adequada à terapêutica deve ser uma preocupação constante do médico. É também importante, por parte do clínico, a monitorização frequente do peso e do estado da volémia do doente, podendo utilizar na avaliação deste último parâmetro a medição da pressão venosa central.

O **SCR tipo 2** caracteriza-se por uma insuficiência cardíaca crónica, que progressivamente conduz a disfunção renal. Tendo isto em conta, dever-se-á prevenir ao máximo o agravamento da patologia cardíaca e o aumento da pressão arterial, através do uso de drogas cardio-protectoras e anti-hipertensoras, como os IECAs, os ARAs, os bloqueadores β , os antagonistas da aldosterona, a combinação nitratos/hidralazina, e nos doentes com indicação, a terapêutica de ressincronização cardíaca. (Hunt, S. et al. 2005) É de extrema importância na

prevenção deste síndrome o controlo regular do volume de líquidos corporais, com uma dieta hipossalina e com uma terapêutica diurética. É necessário ainda ter em atenção que os diuréticos são benéficos por impedirem a tendência para a retenção hidrossalina, que pode condicionar o agravamento cardíaco, mas que por outro lado têm impacto negativo na função renal. (Ahmed, A. et al. 2006) Por isto, a optimização das suas doses torna-se crucial para uma boa terapêutica, cardio e reno-protectora, mas mais estudos são necessários para a adequada clarificação das doses ideais destes fármacos.

No SCR tipo 2, também é frequente um estado de anemia crónico, que conseqüentemente, reduz a disponibilidade de oxigénio ao rim, condicionando insuficiência renal. Vários estudos demonstraram que o uso de agentes estimuladores da eritropoiese conduz a uma melhoria da função quer cardíaca, com redução da massa ventricular esquerda e aumento da fracção de ejeção, em doentes com IC e IRC simultaneamente. Com estes dados, propõem-se, como terapêutica preventiva, estes medicamentos. (Jones, M. et al. 2005 – 32)

O principal problema no **síndrome reno-cardíaco agudo** (SCR tipo 3) é a retenção de sódio e água, pois esta faz aumentar o trabalho cardíaco, levando à sua disfunção. Por isso, como prevenção sugere-se evitar a hipervolemia. Além disto, lesões renais agudas podem levar em pouco tempo, a estados de urémia, hipercaliémia e de inflamação, que também têm conseqüências nefastas para o coração. (McCullough, P. et al. 2010)

Dois dos cenários mais característicos do SCR tipo 3 são a lesão renal aguda por contraste e a lesão renal aguda por cirurgia cardiovascular. Quanto à prevenção destas duas entidades, este tema é discutido no capítulo estratégias terapêuticas do SCR. Aqui, é importante apenas salientar a falta de estratégias que, actualmente, existem para a prevenção de insuficiência renal aguda por cirurgia cardiovascular. Por este facto, os biomarcadores tomam um papel de

destaque, na detecção precoce de lesão renal aguda, por insuficiente perfusão do rim, aquando de uma cirurgia. (McCullough, P. et al. 2010)

A IRC, característica do **SCR tipo 4**, é muitas vezes consequência de patologias prévias, como a diabetes *mellitus* tipo 2, a hipertensão e a aterosclerose. Para a prevenção deste síndrome mais do que eliminar os factores de risco para as doenças que poderão afectar o rim é essencial, reduzir a progressão da IRC. (Ronco, C. et al. 2008)

Alguns estudos demonstraram que a redução da disfunção renal, ou melhoria da sua função, conduz a uma diminuição do número de casos de SCR tipo IV. de Zeeuw, D. et al. (2004) dividiu 1513 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia em dois grupos: a um dos grupos administrou um antagonista dos receptores da angiotensina II (Losartan®), e a outro grupo administrou placebo. No primeiro grupo, os indivíduos que sofreram reduções da albuminúria em mais de 50% reduziram o risco de desenvolver insuficiência cardíaca em 27% e de sofrerem eventos cardiovasculares, em 60%.

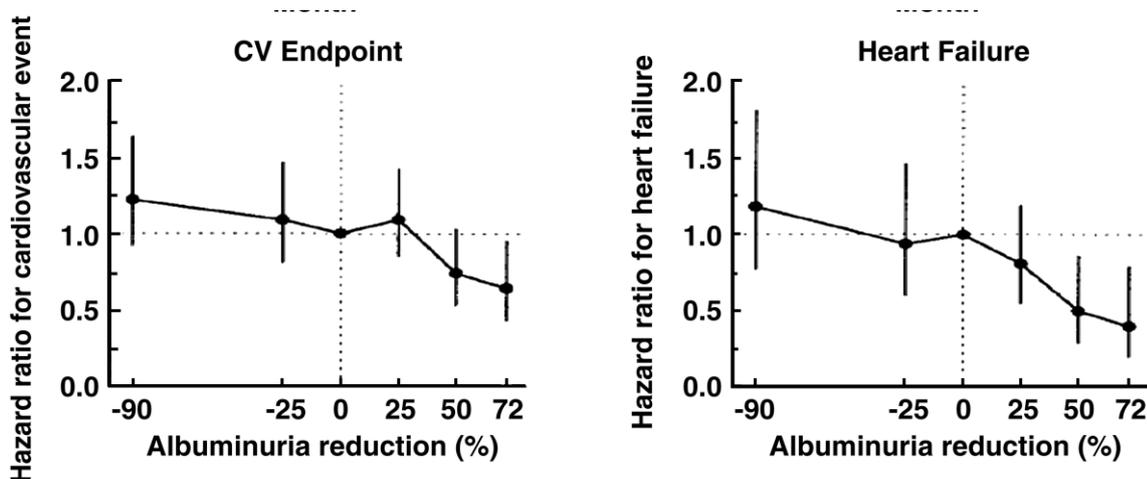


Gráfico 3: Prognóstico cardiovascular, de acordo com as alterações da função renal ao longo do tempo, tendo em conta, que a redução da albuminúria é indicativo da melhoria da prestação renal. Adaptado de McCullough P et al. 2010.

Com estes dados, conclui-se que é imprescindível uma boa terapêutica para a doença renal crónica, de forma a evitar a evolução da patologia para estádios cada vez mais avançados, pois com estes ocorre a deterioração mais acentuada da função cardíaca. Para além desta, a IRC é responsável por muitas outras entidades, tais como, a anemia, os distúrbios do metabolismo do cálcio, os distúrbios hidro-electrolíticos, os distúrbios do metabolismo da glicose, as anomalias neuromusculares, e a anorexia. A elas também será necessário prestar a devida atenção e cuidados terapêuticos para a sua prevenção.

Em estádios terminais da IRC (estádio 5, segundo a classificação RIFLE), ou em doentes dialisados, é de vital importância a vigilância cardíaca. Nestes casos, biomarcadores, como o BNP e as troponinas, deverão ser medidos regularmente. Estudos associam a elevação crónica das troponinas cardíacas e do BNP ao aumento do risco de desenvolver insuficiência cardíaca e ao aumento da mortalidade por causas cardiovasculares. (deFilippi, C. et al. 2007) (Wang, A. et al. 2007) Pode concluir-se que o essencial da prevenção em doentes dialisados ou em estágio 5 da IRC serão uma terapêutica médica cardíaca otimizada, de modo a proporcionar uma vascularização óptima de ambos os órgãos (rim e coração). (McCullough, P. et al. 2010) Para além da importância em prevenir a progressão da patologia renal, também é necessário fazê-lo na doença cardíaca. Terapêuticas cardioprotectoras que optimizem o volume de fluidos corporais, prevenindo assim a deterioração da função cardíaca, encontram aqui relevância clínica. (McCullough, P. et al. 2010)

É importante recordar que neste síndrome em particular as terapêuticas diuréticas e anti-hipertensoras não surtirão o efeito esperado, devido ao deficitário desempenho renal. É necessário ser cauteloso quanto às doses administradas, porque quer a sobre ou a subdosagem poderão agravar o prognóstico. Ainda serão necessários mais estudos, para a detecção de todos os factores que devem ser eliminados, no intuito de uma optimização da prevenção e da terapêutica. (McCullough, P. et al. 2010)

A prevenção do **síndrome cardio-renal secundário** (SCR tipo 5) baseia-se essencialmente em estratégias preventivas das doenças sistémicas primárias, que podem conduzir a disfunções cardíacas e renais, como por exemplo, diabetes mellitus, amiloidose, sépsis, choque hemorrágico, entre outros. (Ronco, C. et al. 2008) No futuro, pensa-se que a prevenção deste síndrome passará por terapêuticas citoprotectoras aplicadas directamente nos órgãos alvo, o coração e o rim. (McCullough, P. et al. 2010)

Desafios no tratamento do Síndrome cardiorenal:

A complexa fisiopatologia do SCR torna o tratamento deste síndrome um verdadeiro desafio. Até agora, ainda não existe nenhuma terapêutica de sucesso, porque cada doente, em particular, apresenta uma variedade de sintomas, juntamente com diversas co-morbilidades e factores de risco, em diversas situações e em diversas fases de evolução da doença. (Pokhrel, N. et al. 2008) Enquanto que várias recomendações clínicas já foram criadas, separadamente, para a disfunção cardíaca e para a disfunção renal, quando estas duas patologias se associam temos apenas informação empírica para as tratar. (Shrestha, K. et al. 2010)

Todos os estudos, que englobam tratamento de disfunção cardíaca, são em indivíduos com função renal preservada, o que nos dias que correm, não é um bom reflexo da realidade. (Shlipak, M. et al. 2004)

Estratégias terapêuticas para o SCR tipo 1:

O tratamento de duas patologias características do SCR 1: DAICC e choque cardiogénico baseia-se principalmente em dois pilares: alívio do estado congestivo e alívio dos sintomas de isquémia. (Hunt, S. et al. 2009) E apesar do débito cardíaco e da perfusão renal serem de extrema importância neste síndrome, a pressão venosa central e a congestão renal também o são. Por isto, os diuréticos e os vasodilatadores são consideradas drogas de primeira linha. (Mullens, W. et al. 2009)

Diuréticos da ansa, diuréticos tiazídicos ou diuréticos poupadores de potássio têm como principal objectivo a remoção do excesso de volume de líquido extracelular, assim obtendo um alívio rápido dos sintomas congestivos. Por outro lado, reconhece-se que eles podem agravar desequilíbrios hidro-electrolíticos, contrair demasiado o volume intravascular, e estimular respostas neuro-hormonais indesejadas. (House, A. et al. 2010) Para além disto, como efeitos a longo prazo, podem causar depressão ventricular esquerda, por estimulação neuro-hormonal e vasoconstrição periférica, e desencadear disfunção renal. (Hasselblad V et al. 2007)

Actualmente, é muito frequente entre doentes insuficientes cardíacos a resistência a diuréticos, isto é, a falta de resposta à terapêutica diurética. Existem várias explicações para este facto: má absorção intestinal, no caso das drogas orais (principalmente, por deficiente fluxo sanguíneo e edema da mucosa intestinal); má perfusão renal; diminuição da excreção urinária dos diuréticos, causando acumulação orgânica das drogas, provocando dessensibilização do paciente; hipertrofia das células tubulares distais, com aumento da reabsorção de sódio (Shrestha, K. et al. 2010); doses inadequadas; e dieta sem restrição de sal. Assim, sendo os diuréticos tão importantes no tratamento do SCR, como poderemos

ultrapassar este problema? Um dos métodos utilizados actualmente é a infusão continua de diuréticos da ansa (p. ex. furosemido), seguida de uma administração intravenosa de um diurético tiazídico (p. ex. clorotiazida). É importante atender a certos cuidados, como: a determinação da dose (altas dosagens podem cursar com hipocaliémia, hipocalcémia, hipotensão), e a velocidade da infusão intravenosa (por risco de causar ototoxicidade, devem-se administrar lentamente: entre 30 a 60 minutos). (Pokhrel, N. et al. 2008) No caso de o doente ser resistente a diuréticos da ansa, estudos recentes demonstraram que a infusão de uma solução salina hipertónica, em pouca quantidade, potencia o efeito do furosemido, e melhora a mobilização de fluidos extra-vasculares para o espaço intra-vascular, aumentando o fluxo renal e diminuindo os edemas. (Shrestha, K. et al. 2010)

Actualmente, está a decorrer o estudo DOSE-AHF (Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure) com o objectivo de determinar a dose óptima de furosemido em doentes com DAICC. Este estudo incluirá alterações na creatinina plasmática e alterações da função renal, como importantes factores de prognóstico e de decisão terapêutica.

Um típico vasodilatador muito usado na DAICC é a nitroglicerina, pois alivia os sintomas e melhora a hemodinâmica. Em baixas doses, faz vasodilatação, melhorando a perfusão do músculo cardíaco, e diminui as necessidades de oxigénio pelo mesmo. Em altas doses, diminui a pós-carga e aumenta o débito cardíaco. No entanto, é necessário ser usado com precaução, pois pode desencadear crises hipotensivas. (den Uil CA. et al. 2009) Outro vasodilatador é o nitroprussiato de sódio. Tem como indicações terapêuticas doentes com aumento da pré e pós-carga e/ou com congestão pulmonar e venosa. Pode ser perigoso porque a sua acumulação causa intoxicação por tiocianatos; no entanto, estudos demonstram que não altera a função renal e que melhora o prognóstico de doentes com disfunção renal. (Mullens, W. et al. 2008)

O nesiritide é um péptido recombinante do BNP, e tem funções natriuréticas, diuréticas e vasodilatadoras. Com isto, ele diminui a pré-carga, a pós-carga, a resistência vascular pulmonar, melhora o débito cardíaco e conseqüentemente conduz a um alívio de sintomas da DAICC. (Reichert, S. et al. 2008) Um estudo recente (ASCEND-HF – Rationale and design of the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (2009)) mostrou que este fármaco é perfeitamente seguro, não aumenta o risco de morte, nem o de disfunção renal. No entanto, tem efeitos pouco significativos no alívio da dispneia. Inotrópicos como, a dobutamina ou o levosimendan, têm uma grande importância terapêutica em estados de baixo débito cardíaco, p. ex. nos SCA. (Dickstein K et al. 2008) No entanto, Cuffe et al. (2002) analisou um estudo que demonstrou vários efeitos adversos com a utilização destes fármacos, como: hipotensão, arritmias, isquemia miocárdica, sem encontrar efeitos benéficos na mortalidade. Apesar destes dados, um sensibilizador dos canais de cálcio – levosimendan, é aceite nas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia para o tratamento da insuficiência cardíaca, (Dickstein K et al. 2008) e Yilmaz, M. et al. (2007), num estudo comparativo entre o levosimendan e a dobutamina, concluiu que o primeiro melhora a perfusão renal e aumenta a TFG em 45%, em 72 horas, comparativamente com a dobutamina que só oferece um aumento de 0,1%.

Novas perspectivas terapêuticas para o tratamento do SCR 1 são os antagonistas dos receptores da vasopressina e da adenosina.

A vasopressina (AVP) ou hormona anti-diurética actua nos receptores V_2 dos túbulos contornados distais e dos ductos colectores do rim, aumentando os factores de transcrição, para a formação de aquaporinas. Estas têm como função a reabsorção de água. Com isto, há um aumento da retenção hídrica, da hiponatremia, da resistência diurética e agravamento dos estados congestivos. Assim sendo, os antagonistas dos receptores da AVP, surgem como terapêuticas promissoras em alternativa aos diuréticos convencionais, por conduzirem a uma

rápida diurese, sem grande impacto negativo nos distúrbios electrolíticos. (Teerlink, J. et al 2009)

O estudo EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (2007)) demonstrou a eficácia de um antagonista específico dos receptores V_2 da AVP – tolvaptan na diminuição da congestão corporal, por aumento do débito urinário e da perda de peso, sem degradação da função renal ou distúrbios electrolíticos. No entanto, não foi comprovado o efeito na diminuição da mortalidade a longo prazo, nem diminuição do número de re-hospitalizações.

A adenosina tem como principal função a vasoconstrição da arteríola aferente no glomérulo renal, contribuindo para a redução da TFG, redução do débito urinário e para a resistência aos diuréticos. Estudos recentes com antagonistas dos receptores A_1 da adenosina, em doentes com DAICC e disfunção renal ou resistência a diuréticos, mostraram um aumento do débito urinário e da excreção de sódio, uma diminuição dos níveis de creatinina plasmática, e aumento da função renal. (Shrestha, K. et al 2010)

No entanto, segundo uma 3ª fase de um estudo apresentado no Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2009 (PROTECT - a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A_1 receptor antagonist in patients with acute heart failure and renal impairment), estes fármacos não mostraram diminuição da mortalidade nem do número de re-hospitalizações, nem melhoria da função renal a longo prazo. Além disto, foram associados a risco de convulsões e AVC. (Cotter, G. et al 2008)

Estratégias terapêuticas para o SCR 2:

Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAs e ARAs) são terapêuticas de peso no tratamento da ICC, pois são potentes inibidores da retenção hidrossalina, por bloquearem este eixo neuro-hormonal. Quanto aos efeitos adversos, estes causam perturbações na função renal, cursando com estados de hipercaliémia, aumento da ureia e creatinina plasmáticas, e podem desencadear crises hipotensivas, entre outros efeitos (Dickstein K et al. 2008). No entanto, outros estudos apresentam evidências de que, tanto os IECAs como os ARAs, são renoprotectores, mesmo na presença de diminuição da função renal (Hou, F. et al. 2006). Ambos os factos, causam um dilema para o tratamento do SCR: apesar dos efeitos benéficos para o coração, também têm os efeitos nefastos no rim. Com isto, a partir de dados do registo ADHERE, Heywood, J. (2004) propôs que estas drogas fossem administradas cuidadosamente, impedindo através de monitorizações frequentes que os níveis de creatinina não aumentassem mais que 30% acima dos valores normais, e que os níveis de potássio se mantivessem abaixo dos 5.0 mEq/L.

Os antagonistas da aldosterona (p. ex. espironolactona) são, particularmente, usados em doentes com fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$, sintomas moderados a graves de IC, sob terapêutica com dose óptima de um bloqueador β e de um IECA ou ARA. (Dickstein K et al. 2008)

Um estudo (RALES – Randomized Aldactone Evaluation Study) verificou que doentes medicados com espironolactona apresentavam um maior número de hospitalizações por hipercaliémia. Contudo, o tratamento com este fármaco resultou numa redução do risco de morte em 30% e numa redução do número de internamentos por IC em 35%.

É necessária cautela na administração de antagonistas da aldosterona, principalmente se em conjunto com IECAs. Dever-se-á seleccionar muito bem os doentes, atendendo à sua medicação, à função renal (níveis de creatinina e potássio) e ao grau de disfunção cardíaca.

Os bloqueadores β são drogas depressoras do sistema adrenérgico e são muito benéficos em casos de ICC, doença isquémica do miocárdio ou fibrilhação auricular, pois aumentam o tempo de diástole (diminuem o batmotropismo cardíaco). Por isto, não são usados no SCR 1, enquanto não existir estabilidade hemodinâmica. Apesar de não alterarem a função renal, fármacos como o atenolol, nadolol e sotalol podem sofrer efeitos de acumulação e toxicidade, em casos de insuficiência renal. (Yorgun, H. et al. 2008) O carvedilol tem também um efeito α -bloqueante, que diminui as resistências periféricas, demonstrando um resultado favorável ao rim. (Bakris, G. et al. 2006)

Num doente com insuficiência cardíaca e congestão venosa há sempre um maior risco de desenvolver trombos, por isso no SCR 2 é apropriado administrar terapia anti-agregante plaquetária e anti-coagulante. (House, A. et al. 2010) A aspirina, em doses elevadas, pode causar diminuição da função renal (por bloquear a produção de prostaglandinas, e consequentemente diminuir a perfusão renal), mas o “First UK Heart and Renal protection study” (2005), concluiu que, em baixas doses (100mg), não tem qualquer alteração significativa no rim. Relativamente ao clopidogrel, ainda não se conhece bem a eficácia deste em doentes com insuficiência renal, e quanto à heparina de baixo peso molecular, é necessário ter em atenção o elevado risco de hemorragias quando a dose não é ajustada à função renal.

Quanto à terapia anti-coagulante, a varfarina (antagonista da vitamina K) é o fármaco de escolha. Está provado que reduz o risco de tromboembolismo, e que revela mais eficácia em diminuir o risco de AVC (acidente vascular cerebral) do que a terapêutica anti-agregante plaquetária. (Dickstein K et al. 2008)

È muito frequente que uma ICC curse com a presença de anemia no SCR 2, a co-morbilidade com insuficiência renal, conseqüente à disfunção cardíaca, aumenta o risco de déficit de produção de eritropoetina. A eritropoetina, como já descrito anteriormente, é cardioprotectora. Sendo assim o uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) é de interesse. Pazzuoli et al. (2007) mostrou que a administração de AEE a pacientes com ICC, IRC e anemia (isto é, SCR 2) conduziu a uma melhoria da função cardíaca, a uma diminuição do tamanho do ventrículo esquerdo e à diminuição dos níveis de BNP. Por outro lado, estudos como: CHOIR (Correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency)(2006), CREATE (cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with epoetin beta)(2006) e TREAT (trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy)(2009) – não detectaram melhoria da qualidade de vida, nem melhoria significativa dos sintomas.

Como são ainda necessários mais estudos acerca de AEE, surgiu o interesse na administração de ferro parenteral. O estudo FAIR-HF (Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure) (2009) em 459 pacientes que sofriam concomitantemente de insuficiência cardíaca e de déficit de ferro, comparou 2 grupos: a um administrou carboximaltose por via endovenosa e ao outro placebo. O primeiro grupo mostrou melhoria dos sintomas cardíacos, como maior consumo máximo de oxigênio em prova de esforço cardiopulmonar, melhoria da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo, e apresentou também um aumento médio de $3,8 \text{ mL/min/1.73m}^2$ na TFG.

As estatinas (inibidores da HMG-Co A redutase) são utilizadas em casos de hipercolesterolemia, e também na prevenção de patologia cardiovascular, ao diminuir o risco de formação de placas ateroscleróticas. Um estudo recente (SHARP – Study of Heart and Renal Protection) (2010) mostrou que a combinação de ezetimibe e simvastatina diminui o risco de eventos ateroscleróticos major, definidos como EAM, AVC, ou doentes com necessidade de intervenções revascularizadoras, em 16,5%, por diminuição do LDL (*low*

density lipoprotein), em doentes com IRC. Relativamente à sua segurança, o estudo relatou casos de miopatia, hepatite, aumento das enzimas hepáticas (ALT e AST) e litíase vesicular. Além disto, este estudo não mostrou diminuição do risco de EAM e AVC, comparativamente com a administração de sinvastatina sozinha (sem combinação com o ezetimibe).

No SCR 2, juntamente com a ICC, está presente também a retenção hidrossalina. Frequentemente, os clínicos deparam-se com doentes com sobrecarga de líquidos e muitos destes doentes, devido ao avançado grau de insuficiência quer cardíaca quer renal, são refractários a tratamento com diuréticos. Nestes casos, existem duas hipóteses para diminuição do estado congestivo: a administração de diuréticos endovenosos (já discutido anteriormente), ou a ultrafiltração (remoção mecânica directa de fluidos isotónicos do compartimento venoso). (House, A. et al. 2010) O estudo UNLOAD (The ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure) (2007) foi realizado em 200 doentes, divididos em dois grupos em que, num dos grupos era administrada terapêutica diurética endovenosa e no outro era realizada ultra-filtração. Em 48h, a ultra-filtração originava uma perda de peso maior, (5.0+/-3.1kg versus 3.1+/-3.5kg) e uma perda de fluidos também maior (4.6L versus 3.3L), comparativamente com os diuréticos. Aos 90 dias de estudo, o grupo da ultrafiltração tinha menos pacientes re-hospitalizados por insuficiência cardíaca (18% versus 32%), em comparação com o grupo a que tinha sido administrado diuréticos ev. No entanto, a ultrafiltração não alterou a mortalidade.

Será importante ter em atenção que, além da remoção de sódio e água, a ultrafiltração também remove citocinas pro-inflamatórias e toxinas urémicas, beneficiando o rim, com uma melhor filtração e o coração, tornando-a assim uma grande aposta terapêutica para o SCR 2. (Shrestha, K. et al. 2010)

Segundo as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia, a ultrafiltração pode ser utilizada em pacientes refractários à terapêutica, para diminuição da sobrecarga de fluidos e

correção da hiponatremia. No entanto ainda não foram estabelecidos critérios para a seleção dos doentes a serem submetidos a este tratamento.

Outras terapêuticas são usadas na Insuficiência cardíaca crônica como a terapêutica de ressincronização cardíaca, cardioversores desfibriladores implantáveis e pacemakers, que apesar de não influenciarem diretamente a função renal, por melhorarem a *performance* do coração, têm impacto na funcionalidade do rim.

Estratégias terapêuticas do SCR tipo 3:

Não existindo ainda muitos dados disponíveis sobre o síndrome reno-cardíaco agudo, torna-se difícil definir a sua terapêutica. Como as formas mais frequentes de SCR 3 com que os clínicos se deparam são insuficiência renal aguda por contraste e a insuficiência renal aguda pós-cirurgia cardiovascular, a prevenção ganha papel principal neste síndrome. (Ronco, C. et al. 2008)

Para prevenir a nefropatia de contraste, existem várias estratégias, como por exemplo: administração de soluções salinas ou soluções de bicarbonato isotônicas, antes e depois da aplicação de contraste, uso de diuréticos, de manitol, de BNP, de dopamina, de fenoldopam ou de N-acetilcisteína. (Palevsky, P. et al. 2009) Relativamente, às consequências tóxicas que diferentes tipos de contraste podem ter, Solomon et al. (2009) refere que o contraste de iopamidol conduz menos frequentemente a lesão aguda renal, e a um pior prognóstico, comparativamente com o contraste iodixanol. No entanto, realça que são necessários mais estudos nesta área, para se conseguir retirar conclusões mais fidedignas.

Quanto à insuficiência renal aguda pós-cirurgia de revascularização cardíaca um estudo com doentes submetidos a cirurgia por disfunção ventricular esquerda, verificou que os doentes tratados com nesiritide apresentaram melhorias da sua função renal, com um menor aumento da creatinina plasmática, e um menor decréscimo da TFG pós-operatórios, comparativamente com doentes a quem não fora administrado nesiritide. (Mentzer, R. et al. 2007)

Estratégias terapêuticas do SCR 4:

Segundo as recomendações para o tratamento da insuficiência renal crónica, existem três estratégias que deveremos tomar para prevenir a degradação da função cardíaca e, conseqüentemente o agravamento da função renal: prevenir a hipervolemia, corrigir a anemia, e minimizar a calcificação vascular. (Ronco C et al. 2010) A utilização de fármacos cardioprotectores, como os IECA e bloqueadores β , também são sugeridos; no entanto as guidelines da American College of Cardiology/ American Heart Association, referem especial atenção aos doentes dialisados, por risco de crises hipotensivas.

Estratégias terapêuticas do SCR 5:

Relativamente a este último tipo do síndrome, a sua terapêutica deverá ser específica e direccionada para a patologia sistémica responsável pela degradação da função de ambos os órgãos em causa, sem no entanto descorar o tratamento dos sistemas cardíaco e renal. (Ronco C e tal. 2010).

Prognóstico e Conclusão:

Considerando as indefinidas fisiopatologia e estratégias terapêuticas do SCR, estes doentes não apresentam bom prognóstico. Um aumento da creatinina sérica ou uma diminuição da clearance da creatinina em pacientes com insuficiência cardíaca está associado a uma má evolução da doença. O prognóstico torna-se ainda pior se acompanhando a diminuição da clearance de creatinina surgirem também oligúria (menos de 50mL/h), edemas, hiponatremia e refratoriedade aos diuréticos. (Pokhrel N. et al. 2008)

A análise de Fonarow GC et al (2008) estudou os factores de risco e os factores de prognóstico aquando da hospitalização de 48 612 doentes por IC. Este estudo concluiu que de entre os principais factores predisponentes para IC estavam o declínio da função renal, a hipertensão, a falta de adesão à terapêutica medicamentosa, a patologia pulmonar, e a isquémia miocárdica.

Este estudo concluiu ainda que o agravamento da função renal, além de ser um factor precipitante para admissão hospitalar por agravamento da patologia cardíaca, também é um mau factor de prognóstico, e associa-se a mortalidade e futuras re-admissões hospitalares em 44,7% dos casos. Além disto, em doentes cujo agravamento da função cardíaca foi resultado do mau controlo da hipertensão, se orientados para uma terapêutica anti-hipertensora optimizada e controlos regulares da pressão arterial, o seu tempo de hospitalização é bastante menor, relativamente aos doentes com agravamento da função renal. (Fonarow GC et al. 2008).

A partir deste estudo, Pokhrel et al (2008) indicaram como medidas de prognóstico simples e não invasivas para a estratificação do risco destes doentes, a concentração sérica de azoto ureico, a concentração sérica de creatinina e a pressão arterial sistólica.

Segundo Blair J et al. (2007) além destas medidas, como principais factores de prognóstico num SCR o clínico deverá ter em especial atenção a concentração das neuro-hormonas, tais como, norepinefrina, renina e BNP, como indicadoras da activação do SRAA e da volémia vascular; a função e dimensão ventricular esquerda; as alterações do traçado do ECG, como QRS aumentados ou indicações de arritmias ventriculares; e nunca descurando a função renal, tão associada à função cardíaca, com medições frequentes da TFG, e prestando cuidadosa atenção a elevações da creatinina plasmática se superiores a 0.3mg/dL.

Para além desta avaliação rigorosa do doente, realça-se a importancia de um correcto e eficaz *follow up*. Para tal, o médico deverá educar o doente para uma correcta adesão à terapêutica médica, para um bom controlo da restrição dietética do sal, para o controlo do peso, e com este, o ajuste da dose de diuréticos. Consequentemente, na função renal a monitorização dos electrólitos, nomeadamente do sódio e do potássio, revela-se importante, e a administração de suplementos hidro-electrolíticos quando necessário. Tendo em conta as infecções pulmonares como factores de risco para o agravamento de uma IC, o controlo destas com a vacinação anti-influenza e anti-pneumococica não deverá ser descurada. (Boerrigter G et al. 2004) (Fonarow GC et al. 2008)

Com este trabalho concluímos que à medida que a função renal se agrava, consequentemente também se agravará o prognóstico nos doentes com insuficiência cardíaca, e esta última também agravará o prognóstico de doentes com patologia renal, porque qualquer combinação de insuficiência renal com insuficiência cardíaca será sempre um enorme desafio para o seu tratamento. A complexidade de cuidados necessários para uma terapêutica otimizada requer os conhecimentos de cardiologistas, nefrologistas e internistas. (Pokhrel N. et al. 2008)

Além disto, a chegada a um consenso sobre a definição de cada tipo de SCR permitirá, a médicos e investigadores, descobrir melhores estratégias terapêuticas, mais focalizadas para a complexa fisiopatologia do síndrome. Também terão grande importancia os estudos

epidemiológicos e os ensaios terapêuticos, com o objectivo de desenvolver métodos de diagnóstico mais precoces, para assim proporcionar um tratamento mais eficaz, melhorando consequentemente o prognóstico destes complexos doentes. (Ronco C et al. 2010)

Bibliografia:

- Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL (2005) Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American Heart Journal* 149:209-216.
- Ahmed A, Husain A, Love TE (2006) Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *European Heart Journal* 27:1431–1439.
- Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. (2009) Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: Results from a 10-year study in primary care. *European Journal of Heart Failure* 11: 354 – 360.
- Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. (2001) Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 27:965–969.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G (2009) Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine* 361:2436-2448.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. (2008) Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical Care* 12:R47.
- Baigent C, Landray M, Leaper C (2005) First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) Study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 45:473-484.
- Bakris GL, Hart P, Ritz E. (2006) Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney International* 70:1905-1913.

- Berl T, Henrich W (2006) Kidney Heart Interactions: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 1:8-18.
- Blair J, Manuchehry A, Chana A, Rossi J, Gheorghide M (2007) Prognostic markers in heart failure – congestion, neuro-hormones and cardiorenal syndrome. *Acute cardiac care* 9:207-213.
- Bock SJ, Gottlieb SS (2010) Cardiorenal syndrome: New perspectives. *Circulation* 121:2592-2600.
- Boerrigter G, Burnett JC (2004) Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Current heart failure reports* 1:113-120.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JÁ, Braam B (2004) The severe cardiorenal syndrome: ‘Guyton revisited’. *European Heart Journal* 26:11-17.
- Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. (2008) Cytokines and acute heart failure. *Critical Care Medicine* 36:S9 –16.
- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR (2008) Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney international* 73:1008-1016.
- Colombo PC, Jorde UP (2010) The active role of venous congestion in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Revista española de cardiología* 63:5-8.
- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD (1992) Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *New England Journal of Medicine* 327:1912–1918.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT (2007) Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 49:675-683.

- Cotter G, dittrich HC, Weatherley BD (2008) The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. *Journal of Cardiac Failure* 14:631-640.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr (2002) Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association* 287:1541-1547.
- Damman K, van Deursen VM, Navis G (2009) Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 53:582-588.
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH (2004) Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in Type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110: 921–927.
- deFilippi CR, Thorn EM, Aggarwal M (2007) Frequency and cause of cardiac troponin T elevation in chronic hemodialysis patients from study of cardiovascular magnetic resonance. *American Journal of Cardiology* 100: 885–889.
- den Uil CA, Lagrand WK, Valk SD, Spronk PE, Simoons ML (2009) Management of cardiogénico shock: focus on tissue perfusion. *Current Problems in Cardiology* 34:330-349.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A metaanalysis. *American Journal of Kidney Disease* 40: 221 – 226.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson P, Stromberg A, Swedberg K (2008) Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ESC guidelines

for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Journal of Heart Failure* 10:933-989.

- Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, Salukhe TV, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Best N, Francis DP, Gatzoulis MA. (2008) Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation* 117:2320–2328.
- Doty JM, Saggi BH, Blocher CR (2000) Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *Journal of trauma* 48:874-877.
- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N (2006) Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New England Journal of Medicine* 355:2071-2084.
- Edelstein CL (2008) Biomarkers of acute kidney injury. *Adverse Chronical Kidney diseases* 15:222-234.
- Ellison DH. (1999) Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Seminars in Nephrology* 19:581-597.
- Fauci A (2008) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17ª edição, EUA: McGraw-Hill.
- Firth JD, Raine AE, Ledingham JG (1988) Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1:1033-1035.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM (2008) Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Archives of Internal Medicine*; 168:847–854.

- Ganda A, Onat D, Demmer RT (2010) Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Current Heart Failure Reports* 7:66-74.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine* 351:1296–1305.
- Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Zdorovyak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. (2005) Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *American Heart Journal* 150:330–337.
- Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor C, Califf R, Adams Jr. K (2007) Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: Results of the ESCAPE Trial. *European Journal of Heart Failure* 9: 1064–1069.
- Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J (2006) Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombolysis and Vascular Biology* 26: 136 – 142.
- Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC (2009) Rationale and design of the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF) *American Heart Journal* 157:271-277.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. (2007) High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *Journal of Cardiac Failure* 13:422–430.
- Heywood JT. (2004) The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Failure Review* 9:195-201.

- Hou FF, Zhang X, Zhang GH (2006) Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *New England Journal of Medicine* 354:131-140.
- House A, Haapio M, Lassus J, Bellomo R, Ronco C (2010) Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes. *American Journal of Kidney diseases* 56:759-773.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH (2009) Focused updated incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 53: e1–90.
- Ichimoto E, Jo K, Kobayashi Y, Inoue T, Nakamura Y, Kuroda N (2009) Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation Journal* 73: 1669 – 1673.
- Iwanaga y, Miyazaki S (2010) Heart failure, Chronic kidney disease, and Biomarkers. *Circulation* 74:1274-1282.
- Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y (2006) B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: Comparison between systolic and diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*; 47: 742 – 748.
- Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. (2007) Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 115: 173 – 179.
- Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. (2000) ABC of heart failure. *Pathophysiology. British Medical Journal* 320:167–170.

- Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. (2006) Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *Journal of the American College of Cardiology* 48: 1 – 11.
- Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. (2007) Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodialysis International* 11:1–14.
- Jones M, Schenkel B, Just J. (2005) Epoetin alfa's effect on left ventricular hypertrophy and subsequent mortality. *International Journal of Cardiology* 100:253–265.
- Jose P, Skali H, Anavekar N, Tomson C, Krumholz HM, Rouleau JL, Moya L, Pfeffer MA, Solomon SD. (2006) Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *Journal of the American Society of Nephrology* 17:2886–2891.
- Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. (2005) Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: A meta-analysis. *Circulation* 112: 3088 – 3096.
- Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr (2007) Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *Journal of the American Medical Association* 297:1319-1331.
- Krum H, Iyngkaran P, Lekawanvijit S (2009) Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Current Heart Failure Reports* 6:105-111.
- Kshatriya S, Kozman H, Siddiqui D (2010) The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm. *American Journal of the Medical Sciences* 340:33-37.
- La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G (1997) Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *American Journal of Cardiology* 80:88 – 90.
- Levine B, Kalman J, Mayer L (1990) Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New England Journal of Medicine* 323:236–241.

- Lin HH, Chen CH, Hsieh WK (2003) Hydrogen peroxide increases the activity of rat sympathetic preganglionic neurons in vivo and in vitro. *Neuroscience* 121:641–647.
- Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. (2004) Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1359 – 1366.
- Liu PP (2008) Cardiorenal syndrome in heart failure: A cardiologist’s perspective. *Canadian Journal of Cardiology* 24:25-29.
- Mahapatra HS, Lalmalsawma R, Singh N, Kumar M, Tiwari SC (2009) Cardiorenal Syndrome. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 3:61-70.
- Maisel AS, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R, Anand I, Anker SD, Aspromonte N, Bagshaw SM, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, House A, Mankad S, McCullough P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ponikowski P, Ronco F, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ronco C (2011) Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 26:62-74.
- Manzano-Fernández S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Otón MD, Pastor P, Garrido IP, Pastor-Pérez FJ (2009) Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *American Journal of Cardiology* 103: 1753 – 1759.
- McCullough P, Haapio M, Mankad S, Zamperetti N, Massie B, Bellomo R, Anker S, Anand A, Aspromonte N, Bagshaw S, Bobek I, Cruz D, Daliento L, Davenport A, Hillege H, House A, Katz N, Maisel A, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ponikowski P, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Vescovo S, Zanco P, Ronco C, Berl T (2010) Prevention of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology, Dialysis and Transplantation* 25:1777-1784.

- Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. (2004) Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *International Journal of Cardiology* 95:13–17.
- Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, Schrier RW, Edelstein CL. (2001) Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *Journal of Clinical Investigation* 107:1145–1152.
- Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF Jr, Lubner JM Jr (2007) Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 49:716–726.
- Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. (2009) Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 54: 1715 – 1721.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS (2008) Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 52:200-207.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS (2009) Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 53:589-596.
- Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN (2008) Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *Journal of the American College of Cardiology* 51:300-306.
- Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. (2002) Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology* 13:745–753.

- Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, Allison JJ. (2008) Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine* 168:609–616.
- Nijima A, Hori T, Aou S, Oomura Y. (1991) The effects of interleukin-1 beta on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat. *Journal of the Autonomous Nervous System* 36:183–192.
- Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, Tamaki Y, Goto Y, Nakahama H (2009) Impact of left ventricular end-diastolic wall stress on plasma B-type natriuretic peptide in heart failure with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Clinical Chemistry* 55: 1347 – 1353.
- Nohria, A, Hasselblad V, Stebbins A (2008) Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *Journal of the American College of Cardiology* 51:1268-1274.
- Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F (2007) Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *American Heart Journal* 154:645e9–15.
- Palevsky PM. (2009) Defining contrast-induced nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4:1151–1153.
- Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. (2004) Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *American Journal of Kidney Diseases* 43:405–414.
- Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, Peshock R, Khera A, de Lemos J (2009) Association of cystatin C with left ventricular structure and function: The Dallas Heart Study. *Circulation* 119:98 – 104.

- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY (2009) A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 361:2019-2032.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New England Journal of Medicine* 341:709-717.
- Pokherl N, Maharjan N, Dhakal B, Arora RR (2008) Cardiorenal syndrome: a literature review. *Experimental and clinical cardiology* 13:165-170.
- Reichert S, Ignaszewski A (2008) Molecular and physiological effects of nesiritide. *Canadian Journal of Cardiology* 24:15B-8B.
- Rixsen NP, Hausenloy DJ, Yellon DM. (2008) Erythropoietin: ready for prime-time cardioprotection *Trends in Pharmacological Sciences* 29:258-267.
- Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R (2010) Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Basel, Karger* 164:33-38.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R (2008) Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 52:1527-1539.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P (2010) Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *European Heart Journal* 31:703-711.
- Sarnak MJ, Levey AS (2000) Epidemiology, diagnosis, and management of cardiac disease in chronic renal disease. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 10:169-180.

- Sharp Collaborative Group (2010) Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *American Heart Journal* 160:785-794.
- Shokoji T, Nishiyama A, Fujisawa Y, Hitomi H, Kiyomoto H, Takahashi N, Kimura S, Kohno M, Abe Y (2003) Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 41:266–273.
- Shrestha K, Tang WHW (2010) Cardiorenal Syndrome: Diagnosis, Treatment and Clinical Outcomes. *Current Heart Failure Reports* 7:167-174.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 355:2085-2098.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB (2006) Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 47:1987-1996.
- Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, Sharma SK, Labinaz M, Gelormini JL, Barrett BJ. (2009) Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4:1162–1169.
- Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. (2009) Cystatin C and cardiovascular risk. *Clinical Chemistry* 55: 1932 – 1943.
- Teerlink JR, Metra M, Felker GM (2009) Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure: a multicentre, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 373:1429-1439.
- Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. (2006) Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology* 17:2034–2047.

- Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C (1996) Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Journal of the American College of Cardiology* 27:1201–1206.
- van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA (2009) Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 53: 884 – 890.
- Wang AY, Lam CW, Wang M (2007) Prognostic value of cardiac troponin T is independent of inflammation, residual renal function, and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Clinical Chemistry* 53: 882–889.
- Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, Schmid A, Schieffer B, Nickenig G (2004) Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation Research* 94:534–541.
- Winton FR (1931) The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol*, 72:49-61.
- Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, Dhondt A, Colardyn F, Lameire N. (2004) Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *American Journal of Kidney Diseases* 43:817–824.
- Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C (2007) Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamina. *Cardiovascular Drugs Therapy* 21:431-435.

- Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE (2009) Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *European Heart Journal* 30: 1229 – 1236.
- Yorgun H, Deniz A, Aytemir K. (2008) Cardiogenic shock secondary to combination of diltiazem and sotalol. *Internal Medicine Journal* 38:221-222.
- Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, Giazitzoglou E, Voridis E, Katritsis D. (2009) Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 104: 917 – 920.

A aluna,

(Maria da Conceição Tavares Albuquerque Pais de Carvalho)

Coimbra, Março de 2011