



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**VANESSA DE FÁTIMA VIEIRA BARCELOS**

***SÍNDROMA CARDIO-RENAL TIPO I:  
BIOMARCADORES E ABORDAGEM TERAPÊUTICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA ALVES  
DR<sup>a</sup>. ANA AMÉLIA GALVÃO**

**MARÇO/2013**

# Síndrome Cardio-renal Tipo 1: Biomarcadores e Abordagem Terapêutica

Vanessa de Fátima Vieira Barcelos<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Correspondência:**

Vanessa de Fátima Vieira Barcelos

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Avenida Calouste Gulbenkian, n°98, 6ºE, 3000-090 Coimbra

E-mail: [vanessavieirabarcelos@gmail.com](mailto:vanessavieirabarcelos@gmail.com)

## RESUMO

Este artigo de revisão foi realizado tendo por base artigos científicos retirados de bases de dados como a PubMed, com o objetivo de definir a síndrome cardio-renal, a sua patogênese, identificar novos biomarcadores de diagnóstico e diferentes estratégias terapêuticas.

Cerca de um terço das admissões hospitalares por insuficiência cardíaca (IC) podem ser complicadas pelo agravamento da função renal, com aumento da morbidade e mortalidade. Esta condição clínica define-se por síndrome cardio-renal (SCR), e quando associado a patologia cardíaca aguda e insuficiência renal aguda classifica-se como SCR tipo 1. A definição desta síndrome e sua classificação tem como base a sua patogênese, dividindo-se em 5 subtipos. No caso da SCR tipo 1, existem múltiplos mecanismos fisiopatológicos implicados no seu desenvolvimento, desde modificações hemodinâmicas, ativação neurohormonal até à ativação de processos inflamatórios.

Atualmente os critérios de diagnóstico do SCR tipo 1 não se encontram devidamente definidos, encontrando-se em estudo novos biomarcadores que poderão apresentar interesse no diagnóstico precoce do agravamento da função renal, como a cistatina C, NGAL, KIM-1 e IL-18. A prevenção do SCR tipo 1 e o seu diagnóstico precoce são essenciais para melhorar o prognóstico destes pacientes, visto que o tratamento da congestão associada à insuficiência cardíaca encontra-se condicionado pelo agravamento da função renal, ocorrendo por vezes resistência aos diuréticos. O tratamento desta síndrome não se encontra claramente definido. A investigação de novas abordagens terapêuticas tem apresentado resultados contraditórios, existindo necessidade de novos estudos de modo a esclarecer a sua fisiopatologia e identificar novos alvos terapêuticos.

**Palavras-chave**

Síndrome cardio-renal; Fisiopatologia; Insuficiência cardíaca aguda descompensada; Síndrome coronário agudo; Insuficiência Renal Aguda; Cistatina C; NGAL; Resistência aos diuréticos.

## **ABSTRACT**

This review article was based on articles from databases like PubMed, with the aim of defining the cardio-renal syndrome, its pathogenesis, indentifying novel biomarkers and different treatment approaches.

About one-third of the patients admitted to the hospital for heart failure are complicated by worsening renal function, therefore with higher morbidity and mortality. This clinical condition is defined by cardiorenal syndrome, and when associated with acute cardiac illness and acute renal failure it is classified as CRS type 1. The definition of this syndrome and its classification is based on its pathophysiological mechanisms, dividing it into five subtypes. As to CRS type 1, there are multiple pathophysiological mechanisms involved in its progression, from hemodynamic changes, neurohormonal activation to inflammation and immune cell signaling.

Currently the diagnosis criteria for this syndrome are unestablished. Novel biomarkers have been the focus of several studies conducted in different clinical settings and might have interest in the early diagnosis of renal deterioration; these are cystatin C, NGAL, KIM-1 and IL-18. The prevention of the CRS type 1 and its early diagnosis are important to improve the prognosis of these patients. The attempt to treat congestion in acute heart failure is limited by the worsening of renal function, often associated with the development of diuretic resistance. At present, the management of CRS type 1 is not clearly defined. Recent trials using novel agents and new therapeutic approaches have shown contradictory results. Future studies are needed to understand the pathogenesis of this syndrome and to identify new therapeutic targets.

**Keywords:** Cardio-Renal Syndrome; Pathophysiology; Decompensation, Heart; Acute coronary syndrome; Acute Renal Injury; Cystatin C; neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein; Diuretic resistance.

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ADHERE – Acute Decompensated Heart Failure National Registry.

AKIN - Acute Kidney Injury Network

ARA – Antagonistas dos recetores de aldosterona.

BNP – Peptídeo natriurético tipo B.

CDI – Cardioversor desfibrilhador implantável.

DC – Débito cardíaco.

DM – Diabetes mellitus.

EAM – Enfarte agudo do miocárdio.

FABP – Fatty acid binding proteins.

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

HTA – Hipertensão arterial.

IC – Insuficiência cardíaca.

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

IL - Interleuquina

IRA – Insuficiência renal aguda.

IRC – Insuficiência renal crónica.

ITU – Infecção do trato urinário.

KIM-1 – Kidney injury molecule-1.

NA – Noradrenalina.

NGAL – Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

NP – Peptídeo natriurético.

PIA – Pressão intra-abdominal.

PVC – Pressão venosa central.

RBF – Renal blood flow.

RIFLE – Risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease.

ROS – Espécies reativas de oxigênio.

SCA – Síndrome coronário agudo.

sCR – creatinina sérica.

SCR – Síndrome cardio-renal.

SCR – 1 – Síndrome cardio-renal tipo 1.

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

TFG – Taxa de filtração glomerular.

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa.



## ÍNDICE

I.	Introdução .....	11
II.	Material e métodos .....	13
III.	Síndrome Cardio-renal .....	14
IV.	Síndrome Cardio-renal tipo 1 .....	17
1.	Definição e epidemiologia.....	17
2.	Fatores de risco.....	18
a.	Obesidade e alterações metabólicas .....	18
b.	Caquexia .....	19
c.	Hipertensão arterial e diabetes.....	19
d.	Episódios de insuficiência renal aguda subclínica .....	21
3.	Etiologia e Fisiopatologia do SCR tipo 1 .....	22
3.1	Mecanismos hemodinâmicos.....	23
a.	Diminuição do débito cardíaco e hipoperfusão renal .....	23
b.	Congestão venosa .....	25
c.	Aumento da pressão intra-abdominal .....	27
3.2	Ativação neurohormonal .....	29
a.	Sistema nervoso simpático.....	29
b.	Sistema renina-angiotensina-aldosterona .....	30
3.3	Óxido nítrico e espécies reativas de oxigénio .....	32
3.4	Mecanismos imunológicos .....	33
4.	Diagnóstico.....	34
4.1	Avaliação da função cardíaca.....	35

a. Peptídeos natriuréticos.....	35
b. NT-proBNP .....	39
c. Troponinas .....	40
4.2 Avaliação da função renal .....	41
a. Taxa de filtração glomerular .....	41
b. Creatinina.....	42
c. Proteinúria.....	43
4.3 Novas perspectivas diagnósticas .....	45
a. Cistatina C.....	46
b. Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) .....	47
c. Interleuquina-18.....	51
d. KIM-1 .....	53
e. Proteínas de ligação de ácidos gordos .....	53
4.4 Imagiologia.....	56
5. Estratégias terapêuticas.....	57
5.1 Diuréticos .....	57
a. Diuréticos da ansa - furosemida .....	59
b. Diuréticos tiazídicos e tiazídicos like .....	61
c. Perfusão contínua de diuréticos .....	62
d. Diuréticos associados a terapêutica vasodilatadora.....	62
e. Solução salina hipertónica associada a diuréticos .....	64
5.2 Ionotrópicos .....	65
5.3 Novos fármacos .....	66
a. Análogo dos péptidos natriuréticos.....	66
b. Antagonistas dos recetores da vasopressina .....	66

c. Antagonistas dos recetores A1 da adenosina.....	67
5.4 Medidas não farmacológicas .....	68
a. Ultrafiltração.....	69
b. Diálise peritoneal .....	72
V. Conclusão .....	73
VI. Referências bibliográficas .....	75

## I. INTRODUÇÃO

A definição de síndrome cardio-renal (SCR) varia segundo os grupos de trabalho, não havendo uma definição consensual.<sup>1</sup>

Como é conhecido, existem inúmeras interações entre o rim e o aparelho cardiovascular, interações estas bidirecionais, pelo que a disfunção aguda ou crónica num destes órgãos provoca a disfunção do outro.<sup>2</sup> Cerca de 36% dos pacientes que realizam diálise nos EUA apresentam história de insuficiência cardíaca e 25% dos pacientes com insuficiência cardíaca crónica apresentam insuficiência renal.<sup>3</sup>

Atualmente, o termo síndrome cardio-renal utiliza-se para descrever uma variedade de situações clínicas em que ocorre disfunção renal moderada ou grave no doente com insuficiência cardíaca descompensada.<sup>1</sup>

Assim, a importância de compreender esta síndrome surge no contexto de diferentes estudos terem demonstrado que a incidência de insuficiência renal moderada a severa em doentes com insuficiência cardíaca é aproximadamente de 24-45%.<sup>4, 5, 6</sup> Nestes doentes, o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada pode acompanhar-se do aumento da creatinina, condicionando um prognóstico mais reservado com aumento da morbidade e mortalidade.<sup>7</sup>

Neste trabalho, apresentam-se como principais objetivos a definição, classificação e compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da síndrome cardio-renal tipo 1 (SCR – 1).

A SCR tipo 1 pode ser definida como o agravamento da função renal no paciente hospitalizado por patologia cardíaca aguda, associada a: 1) hipervolemia, 2) sintomas de congestão persistentes, 3) aumento da creatinina sérica.<sup>3,7</sup>

O reconhecimento atempado da SCR permite estabelecer uma abordagem terapêutica precoce, como tal, a identificação de biomarcadores cardíacos e renais e o esclarecimento do seu papel no diagnóstico e prognóstico é de grande importância.<sup>8</sup>

Por fim, é necessário definir possíveis estratégias terapêuticas de modo a orientar uma melhor abordagem clínica e melhorar o prognóstico nesta síndrome, visto que o agravamento da função renal limita a terapêutica sintomática e de controlo neurohormonal, com aumento do tempo de hospitalização e maior taxa de readmissão e mortalidade.<sup>3</sup>

## **II. MATERIAL E MÉTODOS**

O presente artigo de revisão baseia-se numa pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados PubMed. Esta foi realizada com base na pesquisa dos seguintes termos: Cardiorenal syndrome, cardiorenal syndrome type 1, cardiorenal syndrome biomarkers, cardiorenal syndrome pathophysiology and management. Os limites aplicados à pesquisa foram: Humans, English, Portuguese, Spanish, French e artigos publicados entre 2006-2012.

A escolha dos artigos baseou-se também no fator de impacto das respetivas revistas num intervalo de 5 anos, tal como foi tido em conta o conteúdo do título e do resumo.

### III. SÍNDROMA CARDIO-RENAL

A associação de doença cardíaca e renal é frequente, podendo a disfunção primária de um destes órgãos resultar na disfunção secundária do outro.<sup>9</sup>

Os rins e o coração atuam com o objetivo de regular a pressão sanguínea, o tónus vascular, a diurese e natriurese, a homeostase do volume vascular, a perfusão dos tecidos periféricos e a sua oxigenação.<sup>10</sup> A manutenção destes mecanismos fisiológicos depende da integridade do coração e do rim. A modificação destas interações representa a base fisiopatológica da SCR.<sup>11</sup>

A SCR inclui uma variedade de condições agudas ou crónicas<sup>2</sup>, pelo que a sua divisão em cinco subtipos permite identificar e descrever diferentes características clínicas, eventos precipitantes, fatores de risco, história natural e prognóstico.<sup>11</sup> Na tabela 1 estão identificados os 5 subtipos, bem como os possíveis eventos precipitantes,

Síndrome	Cardio-Renal Agudo (Tipo 1)	Cardio-renal crónico (Tipo 2)	Reno-cardíaco agudo (Tipo 3)	Reno-cardíaco crónico (Tipo 4)	Secundário (Tipo 5)
Evolução					
Definição	A disfunção aguda da função cardíaca induz lesão renal.	A doença cardíaca crónica leva à disfunção/lesão renal.	O agravamento da função renal associa-se ao desenvolvimento de doença cardíaca.	A IRC contribui para a lesão cardíaca ou progressão da doença base.	Diferentes condições sistémicas conduzem à lesão cardíaca e renal simultânea.
Eventos primários	IC aguda SCA Choque cardiogénico	IC crónica (disfunção ventricular esquerda, disfunção diastólica, cardiomiopatia)	IRA	IRC	Doenças sistémicas (sépsis, amiloidose, etc.)
Crítérios de diagnóstico para evento primário	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC	RIFLE-AKIN	KDOKI	Crítérios específicos da doença primária.
Crítérios de diagnóstico para evento secundário	RIFLE-AKIN.	KDOKI	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC RIFLE-AKIN KDOKI
Biomarcadores cardíacos	Troponina, CK-MB, BNP, NT-proBNP, MPO, AMI	BNP, NT-proBNP, PCR	BNP, NT-proBNP	BNP, NT-proBNP, PCR	PCR, procalcitonina, BNP.
Biomarcadores renais	Séricos: Cistatina C, Creatinina, NGAL Urinários: KIM-1, IL-18, NGAL, NAG.	Séricos: Creatinina, Cistatina C, Creatinina, Azoto ureico, Ácido úrico, PCR, TFG.	Séricos: Creatinina, Cistatina C, NGAL. Urinários: KIM-1, IL-18, NGAL, NAG.	Séricos: Creatinina, Cistatina C, Azoto ureico, Ácido úrico, TFG.	Creatinina, NGAL, IL-18, KIM-1, NAG.

**Tabela 1** - Classificação e definição da SCR. Legenda: SCA – Síndrome Coronário Agudo; IRA – Insuficiência Renal Aguda; IRC – Insuficiência Renal Crónica; ESC – European Society of Cardiology; AHA – America Heart Association; ACC – American College of Cardiology; RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss; AKIN - Acute Kidney Injury Network; KDOKI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; MPO – mieloperoxidase, AMI – albumina modificada pela isquémia, NGAL- lipocalina associada a gelatinase dos neutrófilos, NAG – N-acetil-glucosamina. Adaptado Ronco et al.<sup>1</sup>

critérios de diagnóstico e biomarcadores.

Na síndrome cardio-renal aguda (SCR tipo 1), o agravamento súbito da função cardíaca leva a lesão renal aguda. Condições clínicas em que tal ocorre são a insuficiência aguda descompensada, a síndrome coronária aguda, choque cardiogénico.<sup>1</sup> A síndrome cardio-renal crónica (SCR tipo 2), caracteriza-se pela presença de doença cardíaca crónica que induz lesão renal progressiva e potencialmente irreversível.<sup>8</sup> Exemplos de quadros clínicos em que ocorre SCR tipo 2 são a disfunção ventricular esquerda crónica, fibrilhação auricular, doença cardíaca congénita, pericardite constrictiva e doença cardíaca isquémica.<sup>14</sup>

O tipo 3, síndrome reno-cardíaca aguda, caracteriza-se pelo desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA) que provoca disfunção ou lesão cardíaca aguda, como enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias.<sup>15</sup> Alguns fatores desencadeantes são IRA associada a cirurgia, IRA após cirurgia não cardíaca, IRA pós produtos de contraste, nefropatias induzidas por fármacos e rabdomiólise.<sup>12, 15</sup>

Na síndrome reno-cardíaca crónica (tipo 4), a doença renal crónica contribui para uma diminuição da função cardíaca, nomeadamente a nível da função diastólica ventricular esquerda, hipertrofia ventricular e aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos.<sup>5</sup> Estudos demonstram que IRC induz fibrose intersticial do miocárdio, hipertrofia ventricular e é por si só um fator de risco para eventos cardiovasculares.<sup>10</sup>

Por fim, o último subtipo, a síndrome cardio-renal secundária (tipo 5), caracteriza-se por uma doença sistémica aguda ou crónica que concomitantemente induz disfunção cardíaca e renal. São inúmeras as condições sistémicas que podem contribuir para esta disfunção, podendo dividir-se em causas agudas ou crónicas (tabela 2).<sup>12, 16</sup>



(A) Doenças sistémicas agudas	(B) Doenças sistémicas crónicas
<b>Infeções específicas</b>	Hipertensão arterial
VIH	Diabetes mellitus
Malária	Amiloidose primária/secundária
Leptospirose	Mieloma múltiplo (paraproteinémias)
Hepatite C	Sarcoidose
<b>Toxicidade por drogas</b>	Cirrose hepática
Cocaína/Heroína	Hipertensão pulmonar primária/secundária
Bloqueadores do canais de cálcio	
Quimioterapia	
<b>Doenças do tecido conjuntivo</b>	
Lúpus eritematoso sistémico	
Esclerodermia	
Síndrome do anticorpo anti-fosfolipídico	
<b>Microangiopatia</b>	
Gravidez	
Hipertensão maligna	
<b>Choque hemorrágico</b>	
<b>Vasculite</b>	
<b>Doença maligna (e.g linfoma/leucemia)</b>	

**Tabela 2** – Diferentes etiologias da síndrome cardio-renal secundária (tipo 5). Adaptado Cruz *et al*<sup>10</sup>

## IV. SÍNDROMA CARDIO-RENAL TIPO 1

### 1. Definição e epidemiologia

A insuficiência cardíaca (IC) afeta 2% da população adulta, sendo que mais de 1 milhão de pacientes nos EUA são internados com IC aguda ou IC crónica agudizada.<sup>17</sup> Durante o internamento um terço desses pacientes desenvolve IRA.<sup>13</sup>

A síndrome cardio-renal tipo 1 caracteriza-se pelo agravamento súbito da função renal em pacientes com doença cardíaca aguda.<sup>18</sup> Habitualmente, o agravamento da função renal é definido por um aumento da creatinina sérica maior ou igual a 0.3 mg/dL em relação ao valor basal, estando este valor associado a taxas de sobrevida mais baixas e a hospitalizações mais prolongadas e frequentes.<sup>8, 18</sup>

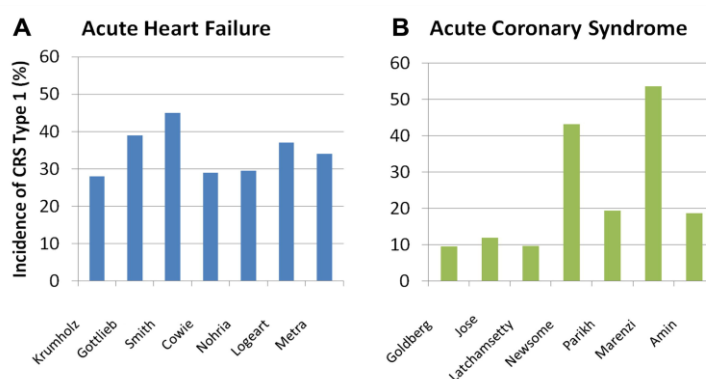
Segundo o registo ADHERE, (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) cerca de 30% dos pacientes com IC aguda descompensada apresentavam níveis de creatinina superiores a 1.5 mg/dL aquando da apresentação clínica.<sup>19</sup>

Frequentemente, os dados epidemiológicos da SCR-1 são obtidos através de estudos retrospectivos e avaliam o desenvolvimento de IRA associado à IC descompensada ou síndrome coronário agudo.<sup>12</sup> A incidência de IRA ou agravamento da função renal varia entre 24-45% para a IC aguda descompensada e entre 9-19% para o SCA.<sup>9</sup>

Gottlieb *et al* realizou um estudo em que 47% dos pacientes admitidos com IC aguda desenvolveram IRA, nos três primeiros dias de hospitalização<sup>12</sup>. Noutro estudo, Cowie *et al*, concluiu que 50% dos pacientes desenvolviam IRA em quatro dias.<sup>18</sup> E dois estudos observacionais referem que 70-90% dos pacientes admitidos com IC aguda desenvolvem IRA na primeira semana de hospitalização.<sup>12</sup> Na figura 1 observam-se os

resultados de diferentes estudos, verificando-se uma incidência que varia entre 27-45% para a IC aguda descompensada e entre 9-54% para o SCA.<sup>18</sup>

É importante referir que o mecanismo fisiopatológico referido para o subtipo 1 não considera o tempo de hospitalização, podendo vir a ser importante considerar que o desenvolvimento da IRA apresenta fatores desencadeantes diferentes de acordo com o tempo de internamento<sup>18</sup>. Citando alguns exemplos, aquando da apresentação o agravamento da função renal pode dever-se à congestão ou ao baixo débito cardíaco, enquanto que durante o internamento se pode dever a investigações ou à intervenção médica como cateterismo cardíaco, utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou diuréticos da ansa.<sup>12</sup>



**Figura 1** - Incidência da SCR tipo 1 em diferentes estudos. (A) Insuficiência Cardíaca Aguda (B) Síndrome Coronária Aguda. Fonte: *Advances in Chronic Kidney Disease* 2013; 20:56-66 (DOI:10.1053/j.ackd.2012.10.005)<sup>18</sup>

## 2. Fatores de risco para o desenvolvimento do SCR-1

### a. Obesidade e alterações metabólicas

A obesidade, tal como a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hipertensão arterial (HTA), a apneia do sono, a hiperuricemia e a IRC, relaciona-se com um excesso de adipócitos. Os adipócitos são responsáveis pela secreção de citocinas que podem causar lesão cardíaca e renal. Exemplos dessas citocinas são a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>5</sup>

A associação entre o índice de massa corporal (IMC), que nos dá uma ideia do excesso de adipócitos, e alterações ecocardiográficas (dilatação da aurícula direita, dilatação e hipertrofia ventricular esquerda), reforça a ideia de que as citocinas secretadas pelos adipócitos podem induzir fibrose e remodelação cardíaca.<sup>20</sup>

### **b. Caquexia**

A caquexia caracteriza-se pela perda de tecido músculo-esquelético, com ou sem perda do tecido adiposo. A sua associação a diferentes doenças crónicas (insuficiência cardíaca, doença renal crónica) é conhecida, estando associada a pior prognóstico independentemente da doença primária.<sup>21</sup>

No caso da IC, a etiologia da caquexia e sarcopenia é multifatorial e relaciona-se com malnutrição, malabsorção, atividade catabólica, ativação neurohormonal e inflamatória.<sup>22</sup> As citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ ) são o principal fator determinante do catabolismo.<sup>5</sup>

Os mecanismos que determinam a caquexia associada à insuficiência cardíaca são idênticos aos que induzem o agravamento da função renal na SCR, nomeadamente, ativação neurohormonal, inflamação e *stress* oxidativo.<sup>22</sup>

Como referido a caquexia está associada a patologia crónica do coração e do rim, sendo que o desenvolvimento de SCR neste caso apresenta uma maior correlação com os SCR tipo 3 e 4, contudo, acredita-se que a ocorrência de diferentes subtipos do SCR pode estar associada à caquexia.<sup>22</sup>

### **c. Hipertensão arterial e diabetes**

A HTA e a diabetes apresentam elevada prevalência nos pacientes com insuficiência cardíaca e renal, estando estas co-morbilidades associadas à progressão da

doença, prognóstico e apresentando um papel importante na fisiopatologia da SCR. Nestes casos a pré-existência de HTA e diabetes relaciona-se com uma evolução e resposta ao tratamento diferentes.<sup>23</sup>

Quanto ao seu papel na fisiopatologia, é importante referir que em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, o deficiente controlo da pressão arterial contribui para a disfunção glomerular e redução da taxa de filtração glomerular (TFG), com ativação neurohormonal e retenção de sódio.<sup>5</sup> Diferentes mecanismos fisiopatológicos são associados à SCR tipo 1, sendo que a ativação neurohormonal é um deles.<sup>24</sup>

Quanto ao diagnóstico e avaliação do paciente com SCR, a pré-existência de HTA e/ou diabetes condiciona diferentes características clínicas, o que dificulta o diagnóstico.<sup>23</sup>

Uma das complicações da diabetes é a nefropatia crónica. O seu desenvolvimento caracteriza-se por um curso bifásico, com aumento inicial da TFG, devido à hiperfiltração, e posterior diminuição. O aumento inicial da TFG é um importante fator prognóstico, estando associado a um declínio mais rápido da função renal, maior grau de danos a nível túbulo-intersticial e mortalidade elevada.<sup>5</sup> Assim, a avaliação da fração de filtração no doente diabético é fundamental para determinar se o aumento da TFG é real ou se se deve ao aumento do fluxo sanguíneo renal.<sup>23</sup>

Na IC não existe evidência suficiente que demonstre um mecanismo fisiopatológico idêntico. Porém, pacientes com IC sistólica também apresentam lesões túbulo-intersticiais e valores de fração de filtração mais elevados, (superiores a 20%) o que implica um aumento do fluxo sanguíneo renal. A utilização frequente de IECAs em pacientes com HTA dificulta a compreensão dos diferentes fatores que influenciam o fluxo sanguíneo renal. Tal como na diabetes, estes pacientes apresentam um declínio acelerado da função renal quando comparados com pacientes não hipertensos. Uma

razão que pode explicar este fato é o menor número de nefrônios em pacientes hipertensos devido à lesão glomerular que ocorre durante a progressão da doença e que se relaciona diretamente com a albuminúria.<sup>23</sup>

#### d. Episódios repetidos de IRA subclínica

É muito provável que alguns indivíduos sofram episódios subclínicos de IRA durante a sua vida. Em cada episódio ocorre lesão das unidades de nefrônios. O desenvolvimento de IRA subclínica pode ocorrer em episódios de extrema desidratação, após cirurgias eletivas, após terapêutica, como quimioterapia e antibioterapia e com a utilização de agentes de contraste iodados.<sup>5</sup>

Estes episódios subclínicos e repetidos de IRA podem explicar o porquê de alguns pacientes, sem aparente doença renal crónica de base ou outros fatores de risco, desenvolverem SCR no contexto de insuficiência cardíaca descompensada.<sup>5</sup> Outros fatores de risco associados ao agravamento da função renal estão referidos na tabela 3.<sup>24</sup>

<b>Fatores de risco associados ao agravamento da função renal</b>	
	Função renal basal diminuída
	Idade
	Hipotensão
	Anemia
	Diabetes
	Hipertensão
	Associação de diuréticos da ansa a tiazídicos
	Hiponatremia
	Hipertensão pulmonar secundária
	Disfunção ventricular direita
	Regurgitação tricúspide e mitral
	Antecedentes de internamento hospitalar por IC
	Desenvolvimento de IRA em episódios anteriores de IC aguda descompensada
	Episódios subclínicos repetidos de IRA
	Necessidade de ultrafiltração ou diálise em episódios anteriores

**Tabela 3** Fatores de risco associados ao agravamento da função renal na SCR tipo 1. Adaptado de Aronson<sup>24</sup>

### 3. Etiologia e fisiopatologia da SCR tipo 1

O agravamento da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca aguda é complexa e em muitos casos multifatorial, tal como a própria IC.<sup>2</sup> A insuficiência cardíaca aguda pode ser dividida em 4 subtipos: edema pulmonar hipertensivo com preservação da função sistólica ventricular esquerda, insuficiência cardíaca agudamente descompensada, choque cardiogénico e insuficiência ventricular direita.<sup>13</sup>

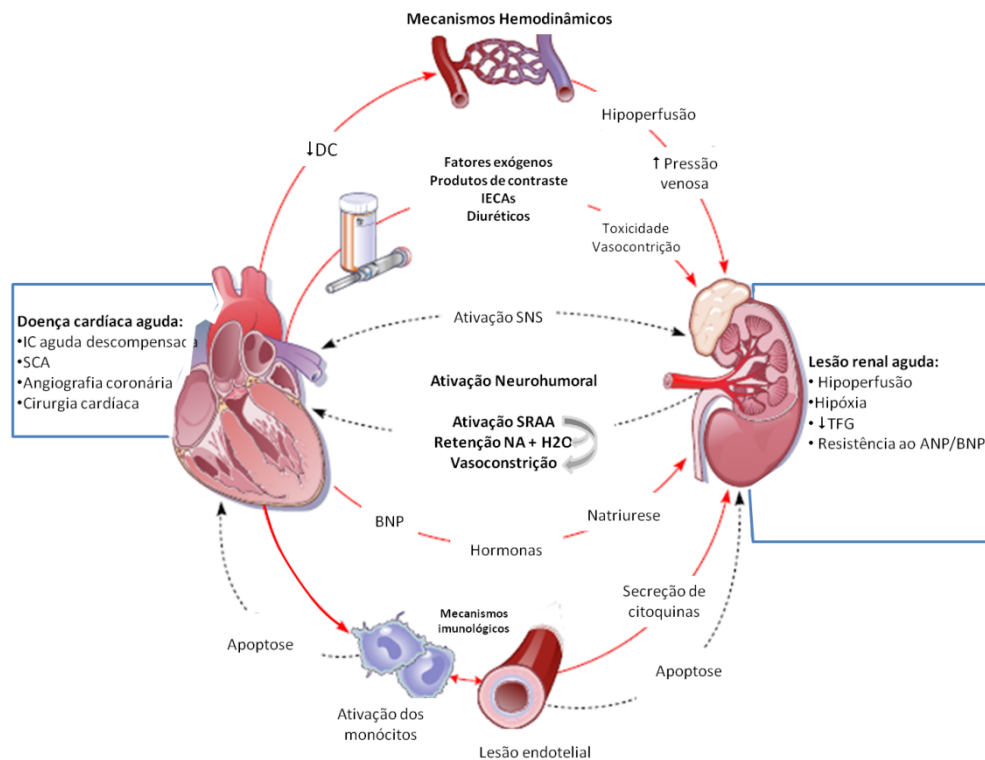
O desenvolvimento da disfunção renal, na síndrome cardio-renal aguda, poderá ter como causa o agravamento de doença renal intrínseca, como nefropatia diabética ou hipertensiva, com consequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), retenção de volume e agravamento da doença cardíaca.<sup>25</sup> A utilização de fármacos como os IECAs, ARAs ou anti-inflamatórios, que causam diminuição da TFG e do débito urinário, também poderá estar associada ao agravamento da função renal.<sup>25</sup>

Frequentemente, o agravamento da função renal ocorre nos primeiros dias de hospitalização, o que implica que o SCR apresenta mecanismos inerentes às alterações hemodinâmicas que ocorrem na insuficiência cardíaca.<sup>25</sup>

Anteriormente pensava-se que a principal causa para o desenvolvimento desta síndrome seria a hipoperfusão renal, explicada pela hipotensão ou hipovolémia. O fato da maioria dos pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca descompensada apresentar sinais e sintomas relacionados com o aumento do volume intravascular e das pressões ventriculares contraria esta hipótese.<sup>25</sup>

A apresentação clínica do paciente com insuficiência cardíaca descompensada caracteriza-se por dispneia (97%), edema (66-80%) e aumento da pressão venosa jugular (61%). Como tal, embora a hipovolémia seja uma causa de IRA, no caso do agravamento da função renal, em pacientes com IC, o estado hipervolémico é mais frequente.<sup>25, 26</sup>

Assim sendo, é necessário compreender que mecanismos hemodinâmicos estão por detrás do agravamento da função renal em pacientes com doença cardíaca aguda. Para além dos mecanismos hemodinâmicos, a ativação neurohormonal e do SNS e mecanismos inflamatórios também contribuem para o desenvolvimento da SCR<sup>9</sup> (figura 2).



**Figura 2** - Interações fisiopatológicas entre o coração e o rim na síndrome cardiorenal tipo 1. Exemplos: Choque cardiogénico, insuficiência cardíaca aguda descompensada. IECAs – inibidores da enzima conversora da angiotensina; SCA- síndrome coronário agudo; ANP – péptido natriurético auricular; BNP – péptido natriurético tipo B; DC – débito cardíaco; TFG – taxa de filtração glomerular. Adaptado Ronco *et al*<sup>2</sup>.

### 3.1 Mecanismos hemodinâmicos

#### a) Diminuição do débito cardíaco e hipoperfusão renal

O mecanismo fisiopatológico mais importante da IC tem como base a redução do débito cardíaco. Esta diminuição está relacionada com uma diminuição da função



sistólica, diastólica ou de ambas, ocorrendo consequente diminuição da perfusão dos órgãos.<sup>23</sup>

Este mecanismo, redução do DC, inicia por sua vez vários mecanismos contra-regulatórios para garantir a perfusão adequada dos tecidos. Um destes mecanismos é a retenção de sódio e água pelo rim.<sup>26</sup>

A retenção de água e sódio leva à vasoconstrição, havendo ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da vasopressina e da endotelina.<sup>27</sup>

Como descrito anteriormente, a hipoperfusão e hipotensão são pouco frequentes nos pacientes com SCR aguda, sendo a incidência da hipotensão nestes pacientes de 2.9%, o que reforça a ideia que, neste contexto, a diminuição do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo são uma causa improvável de IRA.<sup>25</sup> Em estudos realizados<sup>25</sup>, cerca de 37 a 55% dos pacientes com SCR-1 apresentavam preservação da função sistólica, o que mais uma vez contraria a hipótese de que a causa primária desta síndrome é a diminuição do débito cardíaco, hipoperfusão renal ou hipotensão.

O estudo ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness)<sup>28</sup> foi o mais recente estudo invasivo que comparou, em pacientes com insuficiência cardíaca, o tratamento guiado por cateterismo da artéria pulmonar e a terapêutica convencional. Neste estudo, o valor da creatinina e a TFG não apresentaram correlação com o débito cardíaco. Esta observação sugere que, em pacientes com IC aguda, há uma dissociação entre a diminuição do débito cardíaco e da TFG.<sup>28</sup> Do ponto de vista terapêutico, estas observações dão ênfase à necessidade de um tratamento diferenciado no caso de estarmos perante um paciente com insuficiência cardíaca aguda ou crónica agudizada.<sup>24, 28</sup>

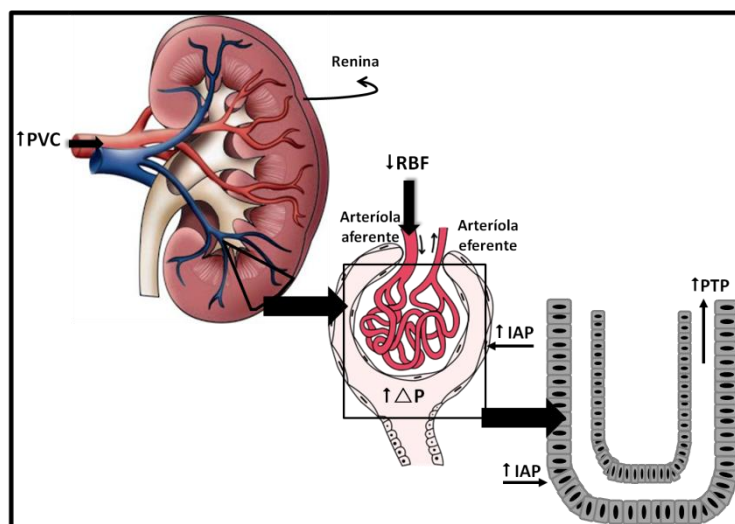
## **b) Congestão venosa**

Uma explicação para a ativação do eixo neurohormonal nos síndromes de insuficiência cardíaca aguda com débito cardíaco normal, poderá ser o fato da congestão venosa apresentar-se como potente ativador neurohormonal.<sup>28</sup>

O papel da congestão venosa no agravamento da função renal na IC é complexo e envolve múltiplos mecanismos.<sup>24</sup> Na IC os mecanismos que levam ao aumento da pré-carga ventricular esquerda determinam um ciclo vicioso, ocorrendo diminuição da perfusão dos órgãos e aumento da pressão venosa e congestão.<sup>23</sup>

Tendo em conta que o rim é um órgão encapsulado, este é afetado pela congestão e aumento da pressão venosa, com conseqüente aumento da pressão intersticial intrarenal (figura 3). Quando o aumento da pressão intersticial é superior à pressão tubular intraluminal ocorre colapso dos túbulos renais e aumento da pressão tubular proximal. Devido a estas alterações no gradiente de pressão glomerular, ocorre aumento da pressão hidrostática glomerular, não ocorrendo filtração passiva.<sup>24</sup> O aumento da pressão intra-abdominal e a congestão intravascular também contribuem para o aumento da pressão venosa central (PVC).<sup>23</sup>

Secundariamente, o aumento da PVC leva à ativação do SNS e do SRAA, levando à diminuição da TFG. Por fim, referir que o aumento da pressão intersticial também induz inflamação e fibrose túbulo-intersticial.<sup>23</sup>



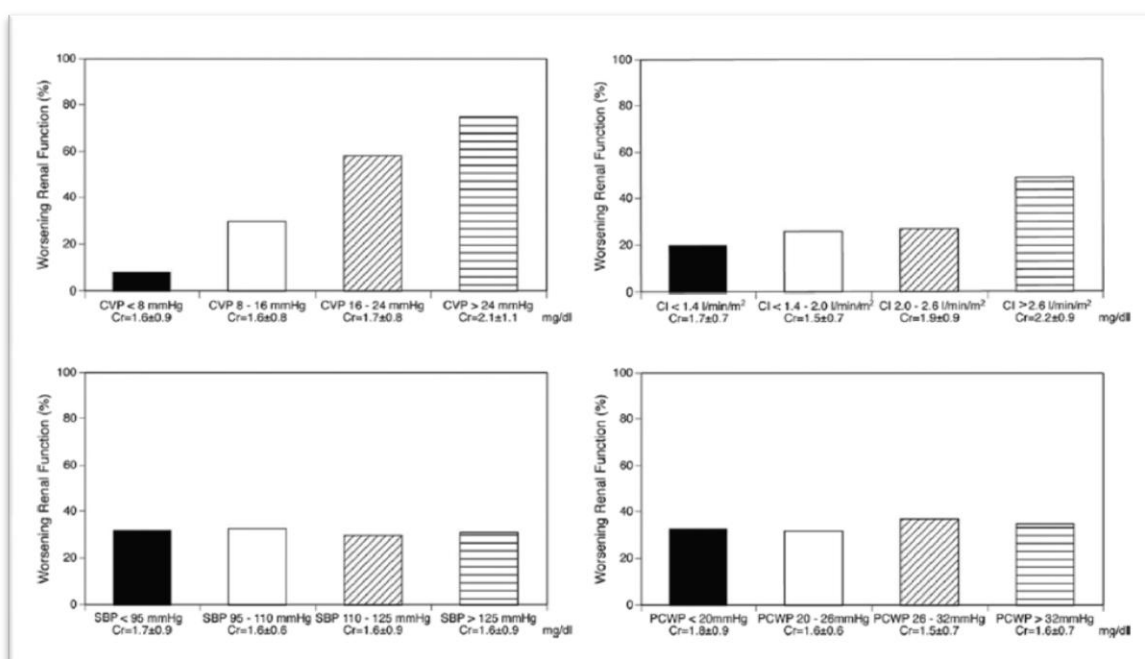
**Figura 3** – Efeito da congestão venosa e aumento da pressão intra-abdominal na função renal. PVC – Pressão venosa central; RBF – Fluxo sanguíneo renal; IAP – Pressão intra-abdominal; PTP – Pressão tubular proximal. Adaptado de Aronson *et al*<sup>24</sup>

No contexto de insuficiência cardíaca aguda são poucos os estudos que investigam o papel da pressão venosa central na taxa de filtração glomerular. O estudo ESCAPE, como já foi referido, não demonstrou a correlação direta entre o débito cardíaco e a função renal, contudo, concluiu que modificações na PVC podem induzir alterações na função renal.<sup>27</sup> Num pequeno estudo com 145 pacientes, Mullens *et al*<sup>29</sup>, concluiu que o aumento da PVC era o principal fator hemodinâmico a determinar o agravamento da função renal/insuficiência renal (figura 4). Estas observações sugerem que a terapêutica dirigida para o controlo da congestão e da PVC pode melhorar a função renal em pacientes com IC.<sup>29</sup>

Assim, o aumento da PVC e consequente diminuição da perfusão renal representa a principal interação hemodinâmica na SCR.<sup>23</sup> Este modelo baseado no Guyton explica a relação entre a insuficiência cardíaca e renal<sup>10</sup>, contudo, apresenta-se como insuficiente para explicar o desenvolvimento do quadro clínico em casos individuais, visto que a correlação entre o fluxo sanguíneo renal e a TFG embora forte,

pode apresentar uma variação, em pacientes com IC, de 20% para cada valor do fluxo sanguíneo renal.<sup>23</sup>

Esta observação destaca a importância das modificações hemodinâmicas na SCR, contudo reforça a ideia de que outros mecanismos, como a ativação do SRAA, alterações no equilíbrio das espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, atividade do SNS, inflamação, história de HTA e diabetes, também modulam a fisiopatologia da SCR.<sup>23</sup>



**Figura 4 – Prevalência do agravamento da função renal durante a hospitalização, de acordo com a PVC, IC, PAS e Pw.**

Verifica-se que o risco de agravamento da função renal aumenta de acordo com o valor da PVC basal, tendo 75% dos indivíduos com PVC > 24 mmHg desenvolvido agravamento da função renal. Fonte: Mullens *et al*<sup>29</sup>

PVC – pressão venosa central; IC – índice cardíaco; PAS – pressão arterial sistólica e Pw - pressão de encravamento da artéria pulmonar.

### c) Aumento da pressão intra-abdominal

A existência de hipervolemia pode condicionar edema visceral, sendo este um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão intra-abdominal.<sup>24</sup>

A pressão intra-abdominal (PIA) elevada tem sido associada ao agravamento da função renal em situações clínicas agudas. O valor normal da PIA varia entre 4-7 mmHg, sendo a hipertensão intra-abdominal definida pelo aumento superior a 12 mmHg.<sup>30</sup>

A nível do rim os efeitos do aumento da pressão intra-abdominal são sobreponíveis aos efeitos do aumento da PVC. O edema visceral conduz à compressão do conteúdo abdominal com elevação da pressão venosa renal.<sup>24</sup>

Em condições fisiológicas, a pressão hidrostática no espaço de Bowman é insignificante, promovendo a filtração passiva. Na presença de hipertensão intra-abdominal ocorre aumento da pressão glomerular, para valores idênticos ao da pressão intra-abdominal, com diminuição da TFG. O aumento da pressão intra-abdominal também induz a ativação do SRAA.<sup>24</sup>

A nível cardíaco, a pressão intra-abdominal é transmitida ao tórax, com elevação do diafragma, o que resulta no aumento da pressão intra-torácica, compressão cardíaca e diminuição do volume telediastólico. Também ocorre diminuição da pré-carga devido à diminuição do retorno venoso do abdómen para o coração. Assim no caso de IC aguda descompensada, o agravamento da função renal pode ocorrer na presença de uma ligeira alteração da pressão intra-abdominal.<sup>24</sup>

Num estudo com 40 pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada, Mullens *et al* concluiu que a prevalência da hipertensão intra-abdominal era elevada, com 60% dos pacientes apresentando elevação da pressão intra-abdominal.<sup>30</sup>

### 3.2 Ativação neurohormonal

#### a) Sistema nervoso simpático

Hipertensão essencial, resistência à insulina, insuficiência cardíaca, resistência aos diuréticos e doença renal funcional caracterizam-se por um aumento da atividade do sistema simpático.<sup>31</sup>

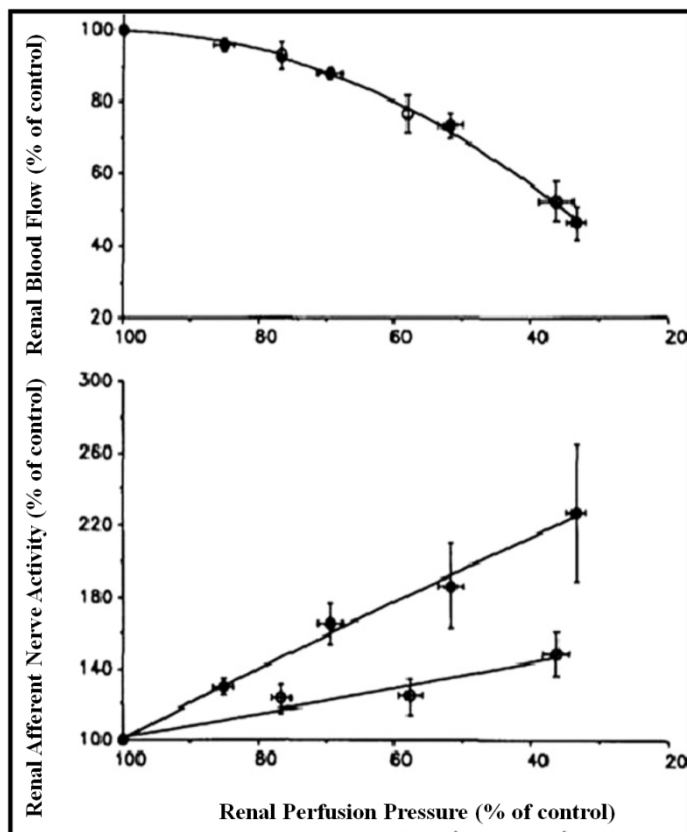
A disfunção do miocárdio está associada à ativação neurohormonal com o objetivo de preservar o DC.<sup>29</sup> A ativação do SNS, que se evidencia pelo aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina (NA), está associada à manutenção da congestão que como já foi referido é determinante no desenvolvimento do SCR.<sup>27</sup>

Assim, os mecanismos pelos quais o SNS leva à congestão estão associados à taquicardia, vasoconstrição arterial e venosa, que por sua vez aumenta a pós-carga e diminui a pré-carga, levando à diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e eventual modulação negativa deste.<sup>27</sup>

O rim é innervado por neurónios eferentes adrenérgicos e aferentes somáticos. Os neurónios eferentes terminam em vários *loci* no rim, e afetam a reabsorção do sódio a nível tubular, a secreção de renina e o fluxo sanguíneo renal (figura 5)<sup>31</sup>. A ativação do SRAA e a ação da vasopressina levam à reabsorção de sódio e água e consequente expansão do volume sanguíneo. A expansão do volume sanguíneo é também um potente ativador do SNS, o que conduz a um ciclo vicioso, com agravamento da congestão venosa.<sup>27</sup>

Assim, a ativação eferente simpato-renal leva ao aumento do volume sanguíneo e da pressão arterial, diminuindo o fluxo sanguíneo renal.<sup>31</sup> Embora estes mecanismos estejam diretamente relacionados com respostas adaptativas do rim à hipotensão ou hipovolémia, quando esta resposta é persistente e inapropriada contribui para o

mecanismo fisiopatológico da hipertensão e da ICC, apresentando particular importância na SCR.<sup>32</sup>



**Figura 5** –Barber & Moss num estudo com ratos Sprague-Dawley demonstrou que a diminuição progressiva da pressão de perfusão renal relacionava-se com o aumento da atividade simpática aferente renal e diminuição do fluxo sanguíneo renal. Adaptado de Ismail *et al.*<sup>13</sup>

### b) Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Uma característica importante da SCR é a retenção excessiva de sódio e água em resposta à diminuição da perfusão renal e consequente diminuição do fluxo sanguíneo renal. Esta resposta adaptativa eventualmente acelera a progressão da doença em vez de a melhorar e é mediada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>24</sup>

Em resposta a diferentes estímulos, a renina é produzida no aparelho justaglomerular, sendo secretada pelos glomérulos corticais. Na IC, o fluxo sanguíneo renal encontra-se principalmente diminuído nas regiões corticais, o que aumenta a secreção de renina. Este mecanismo auto-regulatório preserva a perfusão renal medular, à custa da diminuição da perfusão da região cortical. Ocorre então lesão tubular

proximal por hipóxia, visto que os túbulos contornados proximais se localizam na região medular externa e na região cortical do nefrônio.<sup>23</sup>

O SRAA não apresenta apenas atividade sistémica, modulando também a função renal. A sua atividade na modulação renal poderá estar relacionada com a fibrose túbulo-intersticial, ativação do SNS e diminuição do fluxo sanguíneo renal.<sup>24</sup>

Devido aos diferentes processos modulados pelo SRAA (tabela 5), existe uma grande variabilidade inter-individual a nível da suscetibilidade da ativação do SRAA e da sua contribuição para o desenvolvimento da SCR. Alguns pacientes respondem à inibição do SRAA, enquanto outros apresentam ativação de sistemas contra-regulatórios com maior aumento da atividade plasmática da renina. São estes pacientes, com maior atividade plasmática da renina que apresentam maior diminuição do fluxo sanguíneo renal e pior prognóstico.<sup>24</sup>

A futura compreensão da resposta individual à atividade do SRAA e à inibição desta é imperativa de modo a desenvolver tratamentos direcionados e como tal melhorar o prognóstico na SCR.<sup>24</sup>

Efeitos da ativação neurohormonal na insuficiência cardíaca	
Angiotensina II	Vasoconstrição da arteríola aferente e eferente.
Endotelina – 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Causa vasoconstrição da arteríola aferente e eferente, com diminuição do fluxo sanguíneo renal e TFG.</li> <li>•Inibe a secreção de renina.</li> <li>•Ativa o feedback tubuloglomerular.</li> </ul>
Adenosina	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Vasoconstrição da arteríola aferente e vasodilatação da eferente, com diminuição do fluxo sanguíneo renal e TFG.</li> <li>•Inibe a secreção de renina.</li> <li>•Ativa o feedback tubuloglomerular.</li> </ul>
SNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Vasoconstrição da arteríola eferente, redução do fluxo sanguíneo renal.</li> <li>•Aumento da secreção de renina, por estímulo dos recetores-<math>\beta</math> no aparelho justa-glomerular.</li> </ul>
Peptídeos natriuréticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Vasodilatação da arteríola aferente, vasoconstrição da arteríola eferente, com aumento da TFG.</li> <li>•Inibe a libertação de renina.</li> </ul>

**Tabela 4** – Insuficiência cardíaca - ativação neurohormonal e efeitos na hemodinâmica renal. Adaptado Aronson<sup>24</sup>



### 3.4 Óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigénio (ROS)

O *stress* oxidativo é a via comum para inúmeras condições, tais como, disfunção celular, lesão tecidual e insuficiência orgânica.<sup>5</sup>

As reações químicas mais conhecidas envolvidas na síntese de espécies reativas de oxigénio são a equação de Haber-Weiss e Fenton. Estas equações requerem a presença de água, hidrogénio, e um catalisador de metal, como seja o ferro, cobre.<sup>5</sup> Tendo em conta que o ferro é o metal mais abundante a nível celular, acredita-se que a ferro reduzido é o principal estímulo ao *stress* oxidativo e conseqüente lesão tecidual, estando a libertação de ferro instável associada a modelos de isquémia cardíaca aguda e a uma variedade de modelos de lesão renal.<sup>33</sup> A referir, que a reação de oxidação do ferro (passagem da forma ferrosa a férrica) facilita a produção de peróxido de hidrogénio e radicais de hidroxilo, os quais sobrelevam os mecanismos antioxidantes, de defesa celular.<sup>5</sup>

Na insuficiência renal, a ativação do SRAA causa expansão do volume extracelular e vasoconstrição, resultando na formação de ROS.<sup>10</sup>

Diferentes estratégias para diminuir estas reações podem beneficiar, particularmente o rim, como são exemplo a alcalinização, arrefecimento e ligação do catalisador de ferro. É importante reconhecer que provavelmente em todos os casos de SCR o *stress* oxidativo desempenha uma função na lesão renal e cardíaca, representando este mecanismo uma via comum final para a lesão tecidual e insuficiência orgânica.<sup>5</sup>

Sendo o *stress* oxidativo reversível, a tentativa de atenuá-lo, em teoria, pode apresentar benefícios no tratamento de pacientes com SCR.<sup>5</sup>

### 3.5 Mecanismos imunológicos

Um potencial mecanismo, ainda em estudo, é a lesão imuno-mediada. Este mecanismo hipotético baseia-se em alterações do sistema imunitário que incluem libertação de citocinas e alteração da função celular, nomeadamente ativação da apoptose.<sup>18</sup>

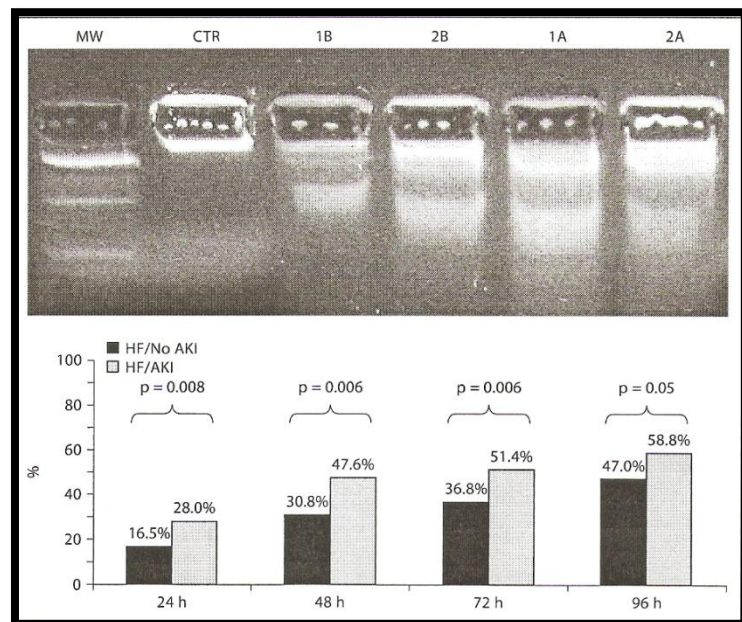
Estudos recentes, que têm como principal objetivo investigar o papel imunomodulador na IC, demonstraram que a ativação de citocinas pró-inflamatórias no miocárdio e monócitos periféricos leva à transição fenotípica dos monócitos, apoptose dos miócitos e ativação de metaloproteinases.<sup>34</sup>

A produção de citocinas pró-inflamatórias pelos cardiomiócitos surge em resposta ao estímulo isquémico ou mecânico. Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL10, IL-13 e IL-10; foram identificadas tanto em modelos experimentais de IC, como em pacientes com IC.<sup>35</sup> A IC pode ser assim considerada um estado inflamatório, pelo que a desregulação da resposta imunitária subjacente a esta poderá levar à lesão de órgãos à distância como por exemplo o rim.<sup>40</sup>

Acredita-se que a ativação inflamatória desempenha um papel importante na IC por levar à disfunção vascular e congestão no espaço extravascular. A quantidade de fluido no interstício pulmonar e alveolar é estritamente controlada por um processo ativo de reabsorção, tendo sido demonstrado que a inflamação interfere com este processo levando à congestão pulmonar independentemente do volume corporal. Este mecanismo pode explicar a diminuição da perfusão renal, edema peritubular, diminuição da TFG e pela lesão tubular isquémica e inflamatória.<sup>5</sup> Além disso, citocinas libertadas por leucócitos e células tubulares renais no rim do doente são componentes importantes na ativação e extensão da inflamação que contribui para a patogénese, manifestações clínicas e complicações da IRA.<sup>34</sup>

Yan Goh *et al* realizou um estudo com 16 pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada, tendo 8 desses pacientes desenvolvido IRA de acordo com os critérios RIFLE. O objetivo do estudo era demonstrar que os pacientes que desenvolviam IRA apresentavam um padrão inflamatório diferente, com aumento da apoptose de monócitos. Como se pode verificar pela figura 6, os indivíduos que desenvolveram SCR tipo 1 apresentaram um maior aumento da apoptose em relação àqueles que não desenvolveram IRA.<sup>9</sup>

**Figura 6** – Através da eletroforese em gel foram avaliados os diferentes padrões de apoptose em dois grupos, grupo A (SCR tipo 1) e grupo B (IC aguda descompensada sem IRA). Em diferentes instantes (24h, 48h, 72h, 96h) verificou-se um maior aumento da apoptose no grupo A. Fonte: Yang et al<sup>9</sup>



#### 4. Diagnóstico

Os biomarcadores são sintetizados em resposta a um mecanismo de “*stress*”, podendo ser utilizados para diagnosticar e monitorizar a progressão e a severidade da doença.<sup>11</sup>

A sua capacidade de demonstrar diferentes mudanças fisiopatológicas que ocorrem na insuficiência cardíaca aguda e na IRA determina a sua superioridade em relação a biomarcadores convencionais.<sup>11</sup>

Um biomarcador ideal deve preencher determinados critérios, nomeadamente: <sup>36</sup>

- 1) Deve ser sintetizado nas células que sofrem a lesão, sendo específico do órgão;
- 2) A sua concentração nos fluidos corporais deve ser proporcional à severidade da lesão;
- 3) Deve ser expresso precocemente, numa fase em que a lesão seja reversível;
- 4) A sua concentração deve diminuir rapidamente após o episódio agudo que levou à sua libertação, de modo a permitir a sua utilização na monitorização da doença;
- 5) Deve permitir uma rápida medição.

Recentemente, novos biomarcadores para a IRA têm sido estudados em diferentes contextos clínicos, no caso da SCR, alguns estudos foram realizados no contexto de cirurgia cardíaca associada a IRA e nefropatia induzida por contraste. Estes estudos têm como objetivo demonstrar o seu valor prognóstico no SCA e na insuficiência cardíaca aguda.<sup>36</sup>

Neste trabalho serão apresentados biomarcadores da função cardíaca e renal, com ênfase em novos biomarcadores e o seu valor diagnóstico no contexto do SCR.

#### **4.1 Avaliação da função cardíaca**

##### **a. Peptídeos natriuréticos (NPs)**

O peptídeo natriurético B (BNP) faz parte de uma família de péptidos natriuréticos, que inclui o péptido natriurético auricular (ANP), o péptido natriurético tipo C (CNP) e a urodilatina.<sup>11</sup>

O BNP é uma neurohormona constituída por 32 aminoácidos, sintetizada nos ventrículos cardíacos e libertada em resposta à dilatação ventricular, aumento da tensão da parede ventricular e sobrecarga de volume ou de pressão.<sup>11</sup> O BNP é sintetizado

pelos cardiomiócitos como uma prohormona, o pro-BNP, que quando libertado na circulação é clivado em BNP e fragmento N-terminal com 76 aminoácidos, NT-proBNP, em proporções equimolares. O tempo de semi-vida do BNP é de 20 minutos e do NT-proBNP de 120 minutos, o que explica o fato dos valores do NT-proBNP serem 6 vezes superiores aos do BNP. A interação do BNP com o recetor tipo A (NPR-A) leva a diferentes efeitos biológicos devido ao aumento do cGMP.<sup>37</sup> A sua libertação resulta no relaxamento do miocárdio e apresenta uma importante função na regulação hemodinâmica,<sup>11</sup> nomeadamente através da vasodilatação periférica, aumento da natriurese e diurese, inibição do SNS e do SRAA.<sup>37</sup>

A degradação dos PNs é mediada pelo recetor tipo C do péptido natriurético (NPR-C). Adicionalmente, o BNP é degradado através da proteólise pelas endopeptidases presentes na circulação e por filtração passiva, a nível renal.<sup>38</sup>

Diferentes patologias podem cursar com o aumento das concentrações

Interpretação das alterações na concentração de NP	
Aumento da [NP]	
IC crónica	
Disfunção ventricular esquerda	
Disfunção renal	
SCA	
Doença pulmonar	
Embolismo pulmonar	
Fibrilhação auricular	
Diminuição da [NP]	
Obesidade	
Edema agudo do pulmão	
Estenose mitral	
Tamponamento cardíaco	

**Tabela 5** – Diagnóstico diferencial do aumento e diminuição da concentração de NP.

Adaptado Daniels *et al*<sup>39</sup>

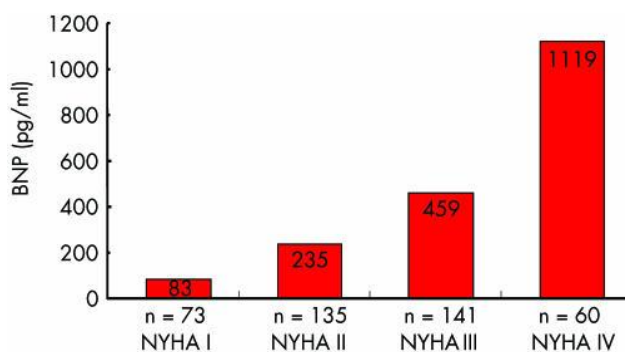
plasmáticas de BNP, particularmente quando ocorre dilatação das cavidades cardíacas e aumento do volume, como é o caso da insuficiência cardíaca, da insuficiência renal e do hiperaldosteronismo primário.<sup>11</sup> Na tabela 5 encontram-se enumeradas as diferentes condições clínicas que cursam com o aumento e diminuição da concentração de NP.

O BNP apresenta um papel importante no diagnóstico diferencial de um quadro clínico de dispneia, permitindo diferenciar entre causa pulmonar ou cardíaca, isto porque, embora os valores dos NPs possam estar elevados em pacientes com doença pulmonar, estes são significativamente mais baixos do que os observados em pacientes com insuficiência cardíaca crónica.<sup>38, 39</sup>

Adicionalmente, insuficiência cardíaca direita por embolismo pulmonar, doença pulmonar severa, hipertensão pulmonar também estão associadas a níveis elevados de NPs. No SCA a isquémia aguda causa disfunção diastólica transitória o que resulta num aumento da pressão telediastólica, aumento da pressão na parede ventricular, ocorrendo síntese e libertação de BNP com consequente elevação da sua concentração plasmática.<sup>38</sup>

### i. BNP e Insuficiência Cardíaca

Os péptidos natriuréticos permitem o diagnóstico laboratorial de insuficiência cardíaca clinicamente significativa e relacionam-se diretamente com a sua severidade. As concentrações de peptídeos natriuréticos no plasma constituem biomarcadores úteis para o diagnóstico de IC e para o tratamento de doentes com IC crónica estabelecida. A concentração plasmática de BNP apresenta interesse no diagnóstico, na definição da fase de evolução, decisão de internamento e identificação dos doentes em risco de eventos clínicos. Um valor de BNP superior a 400 ng/ml é indicativo de IC provável.<sup>40</sup>



**Figura 7** – Concentração média de BNP em pacientes com IC, de acordo com a classificação funcional NYHA. Fonte Daniels et al<sup>39</sup>

A figura 7 representa graficamente a relação entre a classe funcional NYHA e a concentração plasmática de BNP.

A sua utilização em pacientes com quadro clínico de dispneia permite distinguir causas cardíacas de causas não-cardíacas de dispneia. Um nível de BNP inferior a 100 pg/ml apresenta uma sensibilidade de 90% e especificidade de 76% para causas não-cardíacas de dispneia.<sup>38</sup>

Para além da importância diagnóstica, o BNP apresenta-se como importante biomarcador de prognóstico, estando a sua concentração na admissão associada a um aumento do risco de morte ou readmissão aos 30 dias.<sup>11</sup> O estudo REDHOT analisou um coorte de 464 pacientes apresentando-se na urgência com sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca congestiva, sendo 68.3% desses pacientes internados. A taxa de eventos aos 90 dias foi de 9% para os pacientes admitidos com níveis de BNP inferiores a 200 pg/mL, em comparação com 29% naqueles admitidos com níveis de BNP superiores a 200 pg/mL. Estes valores mostram que o prognóstico está não só relacionado com a classificação funcional NYHA, mas também com o valor de BNP.<sup>11</sup>

Segundo o estudo ADHERE, o valor de BNP também está relacionado com a mortalidade. Num estudo com 77.467 pacientes, em 48.629 (63%) foram determinados os valores de BNP às 24 horas de apresentação. A mortalidade no geral foi de 3.6%, contudo o risco aumentou 3 a 4 vezes com base nos níveis de BNP à admissão, o que por sua vez sugere que o risco de mortalidade intra-hospitalar pode ser estimado utilizando os níveis de BNP à admissão hospitalar.<sup>41</sup>

Assim, o BNP poderá apresentar interesse na abordagem terapêutica do paciente com insuficiência cardíaca aguda, indicando a evolução da doença e permitindo preservar a função renal.<sup>11</sup>

## ii. BNP e Doença Renal

A associação entre os níveis de NPs e a função renal é complexa. No contexto de disfunção renal o aumento da concentração de NPs pode estar associado ao aumento da pressão auricular, pressão sistémica ou massa ventricular.<sup>38</sup>

Em pacientes com diminuição da função renal a concentração de NPs está aumentada, havendo uma correlação entre a taxa de filtração glomerular e a concentração de BNP.<sup>38</sup> Esta relação inversa entre a concentração de NPs e a função renal pode estar relacionada com a diminuição da clearance renal de BNP, contudo, estudos recentes sugerem que a concentração dos peptídeos natriuréticos em pacientes com insuficiência renal pode estar relacionada com a severidade da doença cardíaca.<sup>42</sup>

### b. NT-proBNP

Tal como o BNP o NT-proBNP é secretado pelos miócitos dos ventrículos em resposta à diminuição da pressão sanguínea e do débito cardíaco, apresentando contudo um tempo de semivida mais longo (120 minutos).<sup>39</sup> Na tabela 6 encontram-se resumidas as diferentes características do BNP e do NTproBNP.

A sua utilização no diagnóstico e estratificação do risco parece ter maior interesse que a utilização do BNP, visto que fatores como a disfunção renal, idade ou doença pulmonar influenciam os valores de BNP. Um valor de NT-proBNP superior a

BNP Versus NTproBNP		
Aa	32	76
Peso molecular (kd)	3.5	8.5
Tempo de semi-vida	22	60-120
Eliminação	22	60-120
Mecanismo primário	Endopeptidase	Renal
Recetor	NPR-C	Não
Relação com TFG	Moderada	Forte
Atividade biológica	Sim	Não
Intervalo de valores (pg/ml)	0-5.000	0-35.000

**Tabela 6** – Diferentes características fisiológicas do BNP e do NT-proBNP. Adaptado de Daniels *et al*<sup>39</sup>



2000 pg/ml indica IC provável.<sup>40</sup>

Num estudo com 720 pacientes com insuficiência cardíaca aguda, a TFG e o NT-proBNP foram utilizados como indicadores da mortalidade aos 60 dias, estando um aumento do NT-proBNP, da TFG e da creatinina sérica (superior a 0.3 mg/dl) associados a pior prognóstico. Para além disso, o estudo demonstrou que a concentração de NT-proBNP à admissão combinada com a TFG (inferior a 60 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>) apresentava maior valor prognóstico em relação ao valor da creatinina sérica.<sup>43</sup>

Outro estudo demonstrou que embora os níveis de NT-proBNP não determinem a etiologia da insuficiência cardíaca aguda (isquémica/não isquémica), sugerem a gravidade da IC. Assim, a elevação do NT-proBNP não sendo específica, reflete um espectro de alterações, nomeadamente, deterioração hemodinâmica, tensão da parede do miocárdio, isquémica do miocárdio, alterações do volume e da função renal.<sup>11</sup>

### **c. Troponinas**

As troponina I, T e C são responsáveis pela regulação da interação actina-miosina. A sua libertação para a circulação ocorre quando há lesão cardíaca.<sup>11</sup>

A determinação da troponina I ou T deve ser realizada no caso de suspeita de IC quando a situação clínica sugere a presença de síndrome coronária aguda (SCA). O aumento das troponinas cardíacas é indicador de necrose dos miócitos. Na miocardite aguda também se verifica um aumento do nível das troponinas.<sup>11</sup> Também pode ocorrer aumento ligeiro das troponinas cardíacas com IC severa ou descompensada em doentes que não apresentam sinais de isquémica miocárdica por SCA.<sup>40</sup>

A elevação das troponinas é um forte indicador de prognóstico de IC, especialmente se associado a níveis elevados de peptídeos natriuréticos. Alguns investigadores acreditam que existe uma forte relação entre os níveis das troponinas

cardíacas e a função renal. No caso de IC com apresentação aguda, os níveis de troponina podem indicar inflamação ou lesão dos miócitos e agravamento da função renal.<sup>11</sup> Adicionalmente, os valores de troponina sérica mantêm-se elevados no sangue por um período de tempo mais longo que a creatinina cinase MB (CK-MB), creatinina cinase ou mioglobina, devido ao seu tempo de semi-vida mais longo, o que permite um período de diagnóstico alargado. A sua utilização em doentes com IC aguda de causa isquémica, pode permitir um melhor controlo dos pacientes com IC aguda e insuficiência renal.<sup>11</sup>

Kitagawa *et al.* demonstraram que os níveis de troponina T associados a valores de BNP apresentavam valor prognóstico nos pacientes com IRC e disfunção diastólica, relacionando-se com a maior probabilidade de ocorrência de diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda.<sup>44</sup>

A utilização das troponinas cardíacas em pacientes com IC aguda apresenta interesse diagnóstico e prognóstico, contudo, ainda é necessário explorar a sua utilização em pacientes com insuficiência renal concomitante.<sup>38</sup>

## **4.2 Avaliação da função renal**

### **a. Taxa de Filtração Glomerular (TFG)**

A TFG constitui a principal medida da função renal, sendo condicionada pelo fluxo sanguíneo renal. O método gold-standard para a sua medição é a espectrometria de massa de diluição de isótopos. Contudo, na maioria das circunstâncias clínicas o nível de sérico de creatinina é utilizado para estimar a TFG.<sup>45</sup>

Duas equações permitem determinar a TFG a partir do valor da creatinina sérica, nomeadamente, a equação de Cockcroft-Gault (C+G) e equação derivada do estudo

MDRD. Nenhuma destas equações é precisa, não diagnosticando uma proporção considerável de casos de insuficiência renal à admissão hospitalar.<sup>46</sup>

Para além desta limitação diagnóstica, é importante referir que a fórmula de C+G não se adapta à superfície corporal, embora se tenha em conta o aumento sérico da creatinina, a idade e o sexo feminino. Os valores da TFG por vezes encontram-se diminuídos ou muito aumentados em casos de transplante renal, pacientes obesos, idosos, doença hepática e variações na massa muscular.<sup>46</sup>

### **b. Creatinina**

A creatinina é um produto resultante da ação de uma cinase sobre a creatina fosfato. A sua concentração é constante e diretamente relacionada com os níveis de *turnover* musculo-esquelético.<sup>47</sup>

A creatinina é filtrada livremente a nível do glomérulo, dependendo a sua eliminação da taxa de filtração glomerular. Devido à secreção tubular, a creatinina sérica geralmente sobrestima a TFG, principalmente quando esta está diminuída.<sup>47</sup>

A medição da creatinina na urina pode ser utilizada de duas formas. Uma delas permite ajustar os valores de proteinúria de acordo com a diluição/concentração da urina. Outra forma, é utilizada para determinar o clearance de creatinina, baseando-se na diferença entre a sua concentração sérica e urinária, o que reflete a filtração glomerular.<sup>47</sup>

Diferentes parâmetros são utilizados para definir a IRA, nomeadamente, azoto ureico, creatinina, débito urinário, ou uma combinação destes. Em 2004, o Acute Dialysis Quality Initiative Group publicou uma classificação denominada de RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease). Esta classificação definiu três graus de severidade com base nos valores da creatinina sérica e débito urinário. A nova

classificação RIFLE (figura 8) permite identificar e classificar a IRA em diferentes estudos e apresenta valor prognóstico.<sup>4</sup>

Estádio	Critério	Creatinina	Débito urinário
Risco ( <i>Risk</i> ) – I		↑sCr x 1.5 ou ↓TFG > 25%	DU < 0.5 mL/kg/h x 6h
Lesão ( <i>Injury</i> ) – II		↑sCr x 2 ou ↓TFG > 50%	DU < 0.5 mL/kg/h x 12h
Insuficiência ( <i>Failure</i> ) – III		↑sCr x 3 ou ↓TFG > 75% ou sCr ≥ 4 mg/dL	DU < 0.3 mL/kg/h x 24h ou anúria x 12h
Doença renal estadio final ( <i>Endstage renal disease</i> – IV)		Doença renal de estadio terminal > 3 meses	

**Figura 8** – Classificação de RIFLE. sCr – creatinina sérica, TFG – taxa de filtração glomerular, DU – débito urinário. Adaptado de Bagshaw *et al*<sup>6</sup>

Na SCR tipo 1, o diagnóstico precoce de IRA permanece um desafio. Biomarcadores clássicos como a creatinina podem ser utilizados, contudo o seu aumento ocorre quando a IRA está estabelecida.<sup>2</sup>

Em pacientes submetidos a terapêutica de intervenção coronária percutânea ou cirurgia cardíaca, um pequeno aumento da creatinina sérica (>0.3 mg/dl) está associado a aumento do tempo de hospitalização e mortalidade. Assim, a creatinina surge não só como marcador da severidade da doença, indicando também a associação entre a IRA e a progressão da lesão cardíaca devido à ativação de vias neurohormonais, imunológicas e inflamatórias.<sup>2</sup>

### c. Proteinúria

A albumina é a proteína mais abundante do plasma sanguíneo, sendo responsável pela manutenção da pressão oncótica. A presença de albumina na urina, albuminúria, resulta da lesão da membrana basal do glomérulo. Embora a proteinúria seja frequentemente relacionada com a nefropatia diabética, esta também pode estar associada à HTA, dislipidémia, glomerulonefrite, hábitos tabágicos, obesidade, síndrome metabólico e antecedentes de enfarte agudo do miocárdio.<sup>48</sup>

Cerca de 7.2% da população apresenta microalbuminúria, ao excluirmos indivíduos com diabetes e HTA, esta contínua presente em 6.6% da população. Independentemente da presença de diabetes, a existência de microalbuminúria é um fator de risco estabelecido para doença cardiovascular e aumento da mortalidade.<sup>48</sup>

A microalbuminúria define-se como concentrações entre 30 a 300 mg por grama de creatinina. Quando superior a 300 mg por grama de creatinina é considerado macroalbuminúria.<sup>48</sup>

Recentemente tem sido investigada a incidência de albuminúria em pacientes com insuficiência cardíaca e o seu valor prognóstico. Num estudo com 1349 pacientes com IC classe II a IV de NYHA, a prevalência de microalbuminúria e macroalbuminúria era de 30% e 11%, respetivamente. A albuminúria estava também associada a história de HTA, diabetes, doença cardiovascular, fibrilhação auricular e IRC.<sup>49</sup>

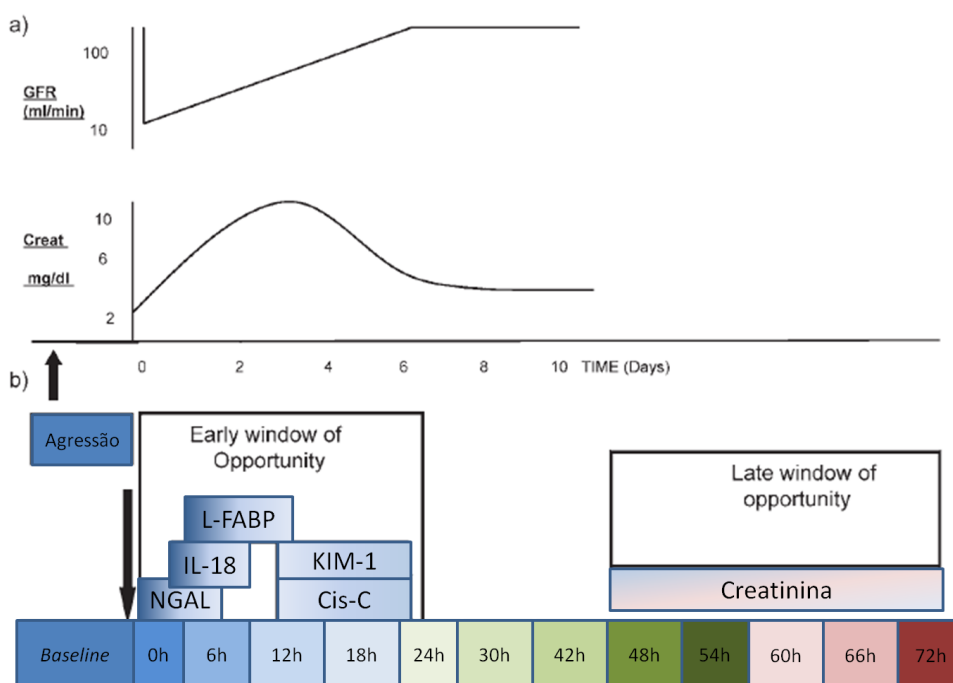
Num outro estudo com 5010 pacientes com IC estável e FEVE<40%, concluiu-se que a proteinúria estava associada a um aumento da pressão sistólica e diastólica, aumento do volume sanguíneo com sinais de insuficiência cardíaca congestiva, ortopneia, dispneia paroxística noturna. A existência de proteinúria associada ou não a IRC estava associada a uma maior morbidade e hospitalização por complicações da IC do que em pacientes sem proteinúria com ou sem IRC.<sup>48</sup>

A proteinúria/albuminúria é atualmente um marcador de lesão renal, contudo a sua utilização como biomarcador de IC ainda não apresenta um papel definido. O que pode ser explicado pela falta de evidência de que ao diminuir a proteinúria melhora-se o prognóstico da IC.<sup>47</sup>

### 4.3 Novas perspectivas diagnósticas

A importância de biomarcadores sensíveis, específicos e principalmente de critérios de diagnóstico para IRA, é desde cedo conhecida. O problema reside na caracterização da lesão renal, ou seja, na diferenciação entre lesão funcional ou lesão tubular.<sup>50</sup>

Embora a creatinina seja comumente utilizada como biomarcador de lesão renal, a sua utilização representa um diagnóstico de IRA tardio.<sup>50</sup> Com efeito, quando a função renal começa a declinar, a lesão renal já ocorreu, assim o interesse de novas moléculas surge no contexto de identificar precocemente a lesão renal e evitar a sua progressão para insuficiência renal aguda e posterior dano estrutural e funcional.<sup>50</sup> A criação de um painel de biomarcadores (figura 9) poderia ter interesse na orientação da abordagem clínica do paciente com SCR, contudo, ainda nenhum painel foi validado para uso clínico.<sup>46</sup>



**Figura 9** – Painel de Biomarcadores. Associação cronológica entre o aumento da SCr e os novos biomarcadores. Adaptado de Iyngkaran *et al*<sup>46</sup>.

### a) Cistatina C ou Cystatin C (Cys-C)

É uma proteinase endógena, com peso molecular de 13-kDa. É filtrada livremente através da membrana glomerular, e completamente catabolizada nos túbulos proximais. Assim sendo, a presença de cistatina C na urina resulta da disfunção tubular ou de doença intersticial, podendo ser medida no soro e na urina. Por estas razões tem sido proposto para detetar alterações precoces da TFG.<sup>27</sup>

Fisiologicamente a cistatina C é um modulador da inflamação e os seus níveis séricos relacionam-se com a proteína C reativa e terapia imunossupressora, contudo os seus níveis podem elevar-se independentemente da PCR, o que necessita de esclarecimento.<sup>46</sup> Possivelmente a diabetes, patologia tiroideia, glucocorticoides em elevados doses e potencialmente a presença de doenças cardiovasculares leva a um aumento da cistatina C superior ao que seria de esperar em relação à TFG.<sup>46</sup>

Em pacientes que realizaram *bypass* cardiopulmonar, a cistatina C urinária apresentou uma sensibilidade que variou de 13 a 97% e uma especificidade entre 40 e 97%. Em pacientes internados em unidade de cuidados intensivos (UCI) a elevação da concentração de cistatina C urinária estava associada a IRA, sépsis e mortalidade em 30 dias.<sup>51</sup>

Na insuficiência cardíaca congestiva a cistatina C demonstrou-se superior à creatinina sérica, estendendo-se o seu interesse à insuficiência cardíaca descompensada. A cistatina C também reflete lesão no músculo cardíaco, disfunção ventricular sistólica e diastólica e é um preditor independente de prognóstico a longo prazo.<sup>51</sup> A sua vantagem sobre a creatinina consiste na sua sensibilidade para determinar pacientes com IR. Outros benefícios parecem estar relacionados com a sua capacidade de prever eventos cardiovasculares em indivíduos com risco intermédio. A combinação da cistatina C, troponina T e NT-pro-BNP fornece uma melhor estratificação do risco

cardiovascular. Como tal, a Cistatina C não deve ser interpretada como marcador exclusivo da TFG.<sup>36</sup>

No contexto de SCR agudo, Lassus *et al*<sup>7</sup> demonstrou que um aumento da cistatina C > 0.3 mg/dL apresentava elevada especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de IRA.

**b) Lipocalina associada a gelatinase neutrófilos ou Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)**

O NGAL é uma proteína ligada à metaloproteinase-9 (MMP-9) com peso molecular de 25kD. Esta molécula é resistente a polipeptídeos, tendo sido inicialmente identificada ligada à gelatinase em grânulos específicos dos neutrófilos. O NGAL é uma lipocalina siderófora, sendo denominado também por lipocalina-2 ou siderocalina.<sup>55</sup> Esta proteína é membro da superfamília de lipocalinas e está envolvida na lesão renal de etiologia isquémica e nos processos regenerativos. Para além disso, participa no transporte de substâncias lipofílicas (como por exemplo vitamina E e ácido araquidónico), regula o transporte de ferro renal e está envolvido na diferenciação das células epiteliais tubulares renais.<sup>36</sup>

A elevação sérica de NGAL está associada a situações em que ocorre inflamação crónica, estando implicada na anemia associada à IRC. O NGAL é expresso durante o desenvolvimento embrionário dos rins e também aquando da reparação renal em adultos. Após lesão renal o mRNA do NGAL é transcrito nas células tubulares da ansa ascendente de Henle e no ducto coletor. Os níveis séricos e na urina estão aumentados 24h após lesão.<sup>48</sup> Os níveis de NGAL urinários estão aumentados em diferentes patologias renais, incluindo doença poliquística renal, nefropatia IgA, nefropatia associada a VIH e infeções do trato urinário (ITU's). Em pacientes com IRA



desencadeada por sépsis severa, que necessitam de terapêutica de substituição renal, o NGAL urinário encontra-se significativamente elevado, em comparação a pacientes sem progressão para insuficiência renal aguda.<sup>48</sup>

O NGAL apresenta capacidade discriminativa entre modificações funcionais induzidas por alterações do volume e a verdadeira lesão renal. Contudo, devido à sua cinética dinâmica ainda é difícil definir um *cut-off* ótimo e o intervalo de tempo em que as determinações devem ser realizadas. Como tal, é de grande importância definir valores e intervalos de tempo para determinação do NGAL durante a evolução clínica.<sup>50</sup>

A associação entre NGAL e lesão renal foi identificada pela primeira vez em roedores, através de modelos de isquémia e reperfusão, tendo ocorrido maior expressão do mRNA do NGAL e consequente aumento no plasma e na urina, detetado 24 a 48 horas antes da deteção da creatinina sérica.<sup>50</sup> Os mesmos resultados foram obtidos utilizando o modelo de lesão induzida por nefrotóxicos (cisplatina). Assim o NGAL apresenta-se como um dos biomarcadores mais adequado para a deteção de necrose tubular aguda (NTA) e nefropatia induzida por contraste (NIC). Os valores de NGAL em pacientes transplantados permitem avaliar a função do rim transplantado e a necessidade de diálise.<sup>50</sup>

Os valores podem ser modificados por diferentes patologias, tais como, infeção do trato urinária, sépsis, doença renal pré-existente, demonstrando contudo elevada sensibilidade e especificidade.<sup>50</sup>

### **i. NGAL e SCR tipo 1**

Num estudo realizado com 91 pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, um valor aumentado de NGAL à admissão hospitalar estava associado com um aumento do risco de subsequente desenvolvimento de SCR tipo 1.<sup>52</sup>

Especificando, valores à admissão iguais ou superiores 140 ng/ml estavam associados a um risco 7.4 vezes superior de agravamento da função renal, com uma especificidade e sensibilidade de 86% e 54%, respetivamente.<sup>52</sup>

Outro estudo recente também demonstrou a importância do NGAL na deteção do SCR tipo 1 em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. Um valor igual ou superior a 170 ng/ml de NGAL previa o desenvolvimento de SCR tipo 1 em 48 a 72 horas, com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 87%.<sup>38</sup>

O NGAL apresenta características para um biomarcador ideal de IRA, como sejam: rapidamente libertado pelo nefrónio distal lesado (em modelos experimentais e na doença humana); atinge concentrações plasmáticas e urinárias proporcionais à gravidade e duração da lesão renal; a sua concentração rapidamente diminui com a resolução do quadro; e pode ser rapidamente medido no plasma e na urina. Para além disso, o NGAL parece desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da IRA inicial e no transporte local de ferro, fornecendo plausibilidade para o seu uso como um marcador de insuficiência renal aguda.

Tendo em conta as características supracitadas, o NGAL sérico ou urinário tem sido utilizado como biomarcador de IRA, pós-cirurgia cardíaca, pós cateterismo cardíaco, na síndrome hemolítico-urémica e no transplante renal. Alguns estudos recentes também estudaram o papel do NGAL como preditor de lesão renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Esses estudos, em contextos clínicos diferentes, demonstraram o valor preditivo para o desenvolvimento de IRA, através da análise do valor de NGAL.<sup>38</sup>

No contexto clínico de cirurgia cardíaca, um estudo piloto com uma amostra de 71 crianças, que realizaram cirurgia cardíaca para tratamento de doença cardíaca congénita, demonstrou que o NGAL apresentava um excelente valor preditivo para

IRA. O diagnóstico de IRA através do NGAL ocorreu 2 horas após a realização da cirurgia, enquanto o diagnóstico clínico através da creatinina sérica só foi possível após 24-48h.<sup>36</sup>

No contexto de cirurgia cardíaca para revascularização coronária ou cirurgia valvular, o valor preditivo apresentou um valor inferior, possivelmente devido à amostra ser constituída por adultos, que apresentam diferentes co-morbilidades. Nestes estudos após cirurgia cardíaca a concentração de NGAL foi proporcional ao grau de severidade e duração da IRA.<sup>36</sup>

Outros estudos que avaliaram o NGAL no contexto de nefropatia induzida por contraste, em 91 crianças que realizaram angiografia coronária, demonstraram que os valores urinários e séricos de NGAL elevaram-se 2h após a administração do contraste, sendo o diagnóstico clínico por elevação da creatinina sérica apenas possível após 6-24h da administração do contraste. O valor *cut-off* de NGAL urinário utilizado foi de 100 ng/mL.

De referir ainda, a associação entre o SCA e ICC, demonstrada num estudo com 91 doentes com insuficiência cardíaca aguda descompensada. Os doentes que apresentaram concentrações de NGAL sérico elevado, à admissão, tiveram um maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Em particular, valores de NGAL sérico > 140 ng/mL estavam associados a um risco 7.4 vezes maior de desenvolver IRA, com uma especificidade de 86% e sensibilidade de 54%.<sup>36</sup>

Assim é possível concluir, que o NGAL apresenta importância clínica para o diagnóstico precoce de IRA subclínica, em contexto de síndrome cardio-renal tipo 1, mas também parece estar inversamente relacionado com a TFG em doentes com insuficiência cardíaca crónica. Num pequeno estudo realizado, demonstrou-se que níveis elevados de NGAL sérico estavam diretamente relacionados com uma clínica de

insuficiência cardíaca congestiva mais grave, sendo os níveis mais elevados detetados em pacientes com classe IV NHYA.<sup>51</sup>

## **ii. NGAL e IRA subclínica**

O conceito atual e diagnóstico da insuficiência renal aguda baseia-se no aumento dos níveis séricos de creatinina, que indica uma diminuição da função renal. A lesão renal aguda classifica-se assim de acordo com a classificação de RIFLE. Embora o diagnóstico de acordo com esta classificação e baseado no aumento sérico dos níveis de creatinina apresente importância no prognóstico, este é pouco sensível, surgindo cerca de 24-48 horas quando comparado com o diagnóstico por novos biomarcadores.<sup>53</sup>

A creatinina sérica necessita de horas a dias para que ocorra uma elevação, como tal o seu aumento no soro ocorre geralmente após uma perda de mais de 50% da função renal, sendo para além disso a sua deteção afetada por inúmeros fatores.<sup>53</sup>

Uma análise de estudos multicêntricos prospetivos, Haase *et al*<sup>54</sup>, que tinham como objetivo evidenciar o papel dos níveis de NGAL no diagnóstico de IRA subclínica, concluiu que o NGAL complementa a creatinina sérica no diagnóstico e prognóstico de IRA subclínica. Para além disso, o estudo demonstrou que a positividade do NGAL associa-se a um pior prognóstico, com maior incidência de morte, necessidade de terapia de substituição renal, independentemente da existência de elevação da creatinina sérica. Neste estudo, a incidência de IRA foi de 15-49%, apresentando na maioria dos casos SCR.

## **c) IL-18**

A interleuquina-18 é uma citocina pró-inflamatória que induz a produção de ITN-gama pelas células T e pelos linfócitos natural *killer*. É sintetizada como um

precursor inativo, que requer a clivagem por uma cisteína protease semelhante à IL-1B.<sup>46</sup>

A IL-18 funciona tanto como um mediador como biomarcador da IRA isquémica. Estudos demonstraram o seu aumento em pacientes com necrose tubular aguda, azotemia pré-renal, síndrome nefrótica, IRC e ITU's.<sup>46</sup>

No casos de nefropatia induzida por contraste ou *bypass* cardiopulmonar, a concentração urinária de IL-18 aumenta dois dias mais cedo que a creatinina sérica. Mais especificamente, a concentração urinária de IL-18 aumenta nas 4-6h após *bypass* cardiopulmonar, aumenta 25 vezes mais às 12h e mantém-se aumentado até 48h após. A IL-18 parece também prever a recuperação do enxerto e necessidade de diálise até 3 meses depois.<sup>48</sup> Existe também evidência que a IL-18 contribuiu para a insuficiência cardíaca e doença cardiovascular crónica, mas atualmente não existem estudos que relacionem os níveis de IL-18 com o SCR.<sup>46</sup>

As principais preocupações na sua utilização prendem-se com a sua capacidade discriminativa, nomeadamente, diferenciar se estamos perante um aumento relacionado com a doença cardíaca ou com a lesão renal. Haase *et al* verificou que valores aumentados de IL-18 no pós-operatório não apresentavam valor significativo na identificação de pacientes que desenvolveram IRA, mas sim como marcador não específico de inflamação associada ao *bypass* cardio-pulmonar.<sup>46</sup> Outros fatores que podem alterar os seus níveis são a presença de doenças auto-imunes como o LES, leucemias, sépsis no pós-operatório, doença hepática crónica e SCA.<sup>46</sup> Por outro lado, os níveis séricos de IL-18 após cirurgia cardíaca não mostraram diferença em relação aos pré-estabelecidos, o que sugere o seu papel na fisiopatologia da lesão renal observada durante a isquémia/reperfusão, pelo que esta citocina poderá apresentar interesse como biomarcador da IRA.<sup>46</sup>

#### **d) KIM-1 (Kidney Injury Molecule – 1)**

A KIM-1 é uma proteína transmembranar sobre-expressa pelas células do túbulo proximal após lesão isquémica ou por IRA nefrotóxica. Vários estudos mostraram que a sua concentração urinária estava aumentada, predominantemente, no contexto de IRA associada a isquemia, e não a IRA pré-renal, IRC ou nefropatia por contraste.<sup>46</sup>

Esta proteína parece desempenhar um papel importante na patogénese da lesão e reparação das células tubulares. É um marcador sensível de lesão tubular e é virtualmente indetetável no tecido de um rim normal, estando a sua expressão aumentada nos casos de IRA, IRC e disfunção do rim transplantado, associada a lesão tubulo-intersticial e inflamação.<sup>46</sup>

A concentração urinária de KIM-1 está diretamente relacionada com a expressão tubular de KIM-1, o que indica que a medição urinária desta proteína apresenta-se como um promissor biomarcador de lesão tubulointersticial. Assim, esta proteína pode apresentar interesse no prognóstico do transplante renal, prevendo a perda de enxerto.<sup>54</sup>

A KIM-1 também prevê o prognóstico em diferentes formas de IRA, apresentando interesse quando associado à TFG na insuficiência cardíaca crónica.

A primeira limitação deste biomarcador é o seu pico 12-24h após a agressão, o que dificulta a sua utilização como um biomarcador precoce de IRA, contudo a possibilidade de detetar a sua concentração urinária faz deste uma opção atrativa, integrando um painel de diferentes biomarcadores, como sejam o NGAL e IL-18.<sup>46</sup>

#### **e) Proteínas de ligação de ácidos gordos (FABP - fatty acid-binding proteins)**

É uma família de proteínas citoplasmáticas, com 15-kDa de peso molecular. Existem dois tipos, a cardíaca, localizada nas células tubulares distais e a do fígado,

expressa nas células tubulares proximais.<sup>51</sup> Ambas foram sugeridas como biomarcadores da lesão renal. O H-FABP tem sido estudado como marcador de isquémia em dadores de rim. E a L-FABP tem sido estudada no contexto de doença renal crónica, estadio final, tal como, na lesão renal após transplante renal, *bypass* cardio-pulmonar e mais recentemente nos síndromes coronários.<sup>47</sup>

Em pacientes submetidos angiografia percutânea por angina instável, a concentração urinária L-FABP aumentou significativamente após 2-4h do procedimento, mantendo-se aumentado por 48 horas, não havendo aumento da creatinina sérica durante o período do estudo.<sup>46</sup> Em pacientes não diabéticos com IRC, os níveis de L-FABP urinários estavam relacionados com a proteinúria e os níveis de creatinina sérica. Nestes pacientes os níveis de L-FABP encontravam-se significativamente mais aumentados nos pacientes com IRC moderada, que progrediram para IRC severa. Neste caso, nem a creatinina sérica nem a proteinúria foram discriminativas.<sup>46</sup>

Embora apresente interesse diagnóstico, são necessários mais estudos que demonstram a capacidade do L-FABP determinar o desenvolvimento de IRA, tal como determinar a evolução da IRC.<sup>47</sup>

Biomarcador	Fonte	Soro/ Urina	Condições: CPB, CIN, Tx, ICU/Sepsis	Valores de referência/Cut- off level †	Prognóstico/AUC CPB CPB CIN Tx- DGF ICU	Potenciais fatores de confusão (aumento)	Indicações: Tipo de lesão renal
<b>Creatinina</b>	Metabolismo muscular	√ √	Todas	0.8-1.2 mg/dL (masculino) 0.6-0.9 mg/dL (feminino)	Prevê d, S, D em todas as condições	Jovem, masculino, superfície corporal, ingestão proteica medicamentos, exercício, etnia.	Todas
<b>TFG</b>		√ √	Todas Todas	80-139 mL/min 64-99 mL/min	Prevê d, S, D em todas as condições	Jovem, masculino, superfície corporal, ingestão proteica medicamentos, exercício, etnia, fórmula.	Todas
<b>Azoto Ureico</b>	Metabolismo proteico	√ √	Todas	7-20 mg/dL	Prevê d, S, H, D em todas as condições	Desidratação, ingestão proteica, HD, medicamentos.	Todas
<b>Proteinúria</b>	Albumina em circulação	X √	N/A,N/A,N/A, N/A	<150 mg	Não prevê condições agudas.  Utilidade como marcador de IRC	IRA, febre,IRC	Estabelecer o diagnóstico e monitorizar a resposta ao tratamento.
<b>Cys-C</b>	Inibidor da proteínase da cistina. Sintetizada por todas as células nucleadas.	√ (P/S)	Em estudo	<50a - 0.53-0.92 mg/L;(M) >50a – 0.58-1.02 mg/L; (M) <0.95 mg/L >45 a <1.20 mg/L (F)	Prevê IRA em diferentes contextos clínicos, mas sem impacto no prognóstico	Sexo, idosos, Fumador, Inflamação, ↑ T4, SCA, Doença coronária, Doente crítico.	IRA( túbulo proximal) TFG
<b>NGAL</b>	Proteína transportadora de ferro sintetizada no túbulo distal, ducto coletor	√ P √	Em estudo	190 ng/mL (soro) 20.5 ng/mL (urina)	d, S, H, D d, S d d, S, H	Inflamação, Neoplasia maligna, Sépsis, Doença coronária, ITU	Isquemia, Nefrotoxinas, Sépsis, Bypass coronário, Transplante renal.
<b>KIM-1</b>	Glicoproteína da membrana celular, localizada no túbulo proximal.	X √	Em estudo	59-2,146 pg/mL	NA NT G H, D	CKD, Neoplasia, ITU	Isquemia Nefrotoxinas, Túbulo proximal, NTA
<b>IL-18</b>	Citoquina Pró- inflamatória Túbulo proximal	X √	Em estudo	>75 pg/mL	D NE D D	Inflamação, SCA, ITU	Rejeição de enxerto (Tx), CIN, Endotoxemia Isquemia.
<b>L-FABP</b> <b>H-FABP</b>	Túbulo distal (fígado) Túbulo proximal(cora ção)	X √ X √	Em estudo	486 ng/mg creatinina	d, d, S G S	Desconhecidos	Isquemia, Nefrotoxinas (cisplatina), Nefropatia membranosa idiopática, IRC, Sépsis, Nefropatia diabética

**Tabela 7 - Novos biomarcadores da função renal.**

Abreviaturas: d- duração; S – severidade, D – morte; G – perda de enxerto; CIN – nefropatia induzida por contraste; CPB – bypass cardiopulmonar; DGF – Rejeição do enxerto; NE – não elevado, NA – não avaliado; NT – não testado; P – plasma; s – soro; Tx – transplante renal; HD – hemorragia digestiva; IRA – insuficiência renal aguda; SCA – síndrome coronário agudo; ITU – infecção do trato urinário; NTA – necrose tubular aguda.



#### 4.4 Imagiologia

A utilização de meios complementares de diagnóstico imagiológicos pode fornecer informação adicional à fornecida pelos biomarcadores laboratoriais. Contudo, a utilização de meios de contraste iodados, no contexto de SCR, deve ser evitado.<sup>2</sup>

A utilização da ultrassonografia no diagnóstico de condições clínicas cardiovasculares e nefrológicas apresenta interesse na distinção dos diferentes tipos de SCR.<sup>55</sup>

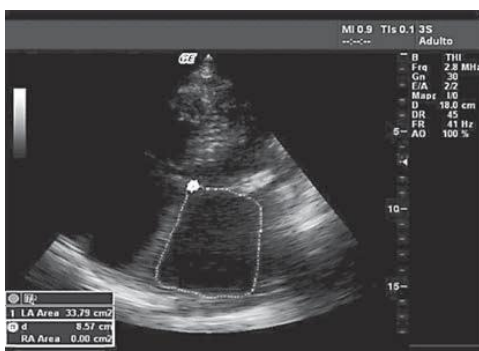
O ecocardiograma permite avaliar o diâmetro da raiz da aorta, da aorta ascendente e do arco aórtico, a área e volume das cavidades cardíacas, espessura da parede cardíaca, fração de ejeção, fluxo transmitral, transtricúspide e transaórtico.<sup>55</sup>

A ecografia abdominal com doppler permite avaliar a morfologia dos rins, bexiga, fígado e aorta, permitindo também avaliar o fluxo da veia cava inferior.

No caso da SCR tipo 1, este pode ter como causa a síndrome coronária aguda, ocorrendo IRA em 2-4% destes pacientes. Assim é importante determinar a existência de IRA visto que para além de aumentar a mortalidade a curto prazo, aumenta o risco de desenvolvimento de IC congestiva e mortalidade a longo prazo.<sup>55</sup> Como tal, é necessário reconhecer esta forma de SCR e trata-la englobando os aspetos cardíacos e renais. Assim, a utilização de ultrassonografia no SCR tipo 1 pode permitir o diagnóstico e também a monitorização dos seguintes parâmetros durante o seguimento: contractilidade cardíaca anormal (o que indica a condição de isquémia) e hipertrofia ventricular; estenose ou insuficiência valvular (particularmente nos casos de endocardite ou rotura valvular); dilatação da aurícula direita (imagem 1); derrame pericárdico; colapso inspiratório normal da veia cava (o que exclui hipervolemia severa) e aneurisma ou disseção da aorta.<sup>55</sup> Para além disso, a ultrassonografia permite distinguir a SCR tipo 1 dos outros tipos. A avaliação das dimensões e ecogenicidade do rim permite

distinguir a nefropatia aguda da crónica. Importante referir que o diâmetro longitudinal e volume relacionam-se com o peso e superfície corporal do doente, e que o volume do rim normal ou aumentado não exclui insuficiência renal crónica, como é o caso da nefropatia diabética. Contudo, um córtex renal hiperecogénico com região medular hipoecogénica e um baixo índice cortico-medular é sugestivo de nefropatia crónica (imagem 2).<sup>55</sup>

Por outro lado, o córtex renal hiperecogénico é também sugestivo de necrose tubular aguda ou nefrite por LES. Nestes casos, o aumento do volume de parênquima renal pode sugerir edema e situação aguda.<sup>55</sup>



**Imagem 1** - Dilatação da aurícula direita em contexto de insuficiência cardíaca aguda.



**Imagem 2** - Doença renal crónica estadio final (hiperecogenicidade do córtex renal e diminuição do índice cortico-medular).

A aplicação destas técnicas de imagem não-invasivas também poderá apresentar interesse na quantificação do fluxo sanguíneo renal, permitindo a monitorização da terapêutica e a sua otimização de modo a preservar a função renal.<sup>1</sup>

#### 4 Estratégias terapêuticas para a SCR-1

O tratamento do SCR tipo 1 permanece um desafio, não existindo consenso acerca da melhor abordagem terapêutica. Concorda-se porém que a preservação da função renal apresenta a mesma prioridade que a manutenção da função cardíaca.<sup>1</sup>

Na SCR tipo 1 é clinicamente importante definir como é que o aparecimento da lesão renal aguda afeta o tratamento da insuficiência cardíaca aguda.<sup>8</sup>

### 5.1 Diuréticos

O papel da terapêutica diurética é controverso, tendo vários estudos revelado que doses elevadas de diuréticos estão associadas a morte súbita e falência da bomba. Contudo, é difícil definir se tal se deve às doses elevadas de diuréticos ou se por se utilizarem estas doses em doentes clinicamente mais graves.<sup>8</sup>

Como a terapêutica diurética pode piorar a função renal e o agravamento da função renal está associado a pior prognóstico, a resistência aos diuréticos pode ser considerada indicador de mau prognóstico. A resistência aos diuréticos é a incapacidade de diminuir o volume em pacientes com IC agudamente descompensada, mesmo com o aumento gradual das doses de diuréticos. A curva dose-efeito dos diuréticos é sigmóide, o que significa que para cada doente existe uma dose máxima de diurético acima da qual não há aumento da resposta terapêutica. Ambas a IC e IR influenciam a curva dose-efeito dos diuréticos.<sup>56</sup> A IR desvia a curva para a direita e a insuficiência cardíaca desvia a curva para a esquerda e para baixo. Este efeito não condiciona apenas o aumento da dose de diurético para obter a mesma resposta terapêutica, mas também diminui a resposta máxima que pode ser atingida.<sup>8</sup> Esta resistência deve-se à insuficiência renal, edema mesentérico e aumento da reabsorção de sódio a nível do túbulo distal. Em pacientes com IC crónica a resistência aos diuréticos pode estar associada a alterações estruturais e alterações funcionais a nível dos túbulos renais. Diferentes estratégias têm sido utilizadas para controlo da volémia em pacientes com resistência a diuréticos, como perfusão contínua de diuréticos, associação de terapêutica vasodilatadora, monitorização invasiva da hemodinâmica, ultrafiltração.<sup>57</sup> Para além

disso, durante a terapêutica com diuréticos deve ser monitorizado o balanço entre o excesso de congestão e a hipotensão, avaliação de depleção de eletrólitos e arritmias.<sup>56</sup>

Assim na ausência de evidência definitiva, doentes com hipervolemia devem receber terapêutica com diuréticos para alívio dos sintomas, tendo em conta que na SCR tipo 1 a resposta a esta terapêutica está diminuída. Neste caso, os diuréticos da ansa são a escolha mais adequada, já que os diuréticos tiazídicos não são efetivos em doentes com TFG inferior a 30 ml/min.<sup>57</sup> Para além disso, os doentes com IC apresentam diminuição da absorção oral dos diuréticos, particularmente a furosemida, por hipoperfusão e edema intestinal, sendo a sua administração intravenosa mais eficaz.<sup>8</sup>

Os diuréticos da ansa ligam-se às proteínas plasmáticas e têm de ser ativamente secretados pelo túbulo contornado proximal. Na hipoalbuminemia grave como o fármaco não se liga à albumina plasmática há um aumento do seu volume de distribuição à custa do volume extracelular, o que diminui a sua disponibilidade a nível renal. Apesar de intuitiva, a administração de albumina não provou ser uma estratégia eficaz.<sup>8</sup> Na tabela 8 encontra-se um algoritmo desenvolvido pelo *Heart Failure Clinical Trials Network* que tem como principal objetivo orientar a abordagem terapêutica no paciente com SCR agudo.<sup>58</sup>

#### **a) Diuréticos da ansa – furosemida**

Os diuréticos da ansa atuam a nível do ramo ascendente espesso da ansa de Henle, inibindo a reabsorção de sódio, cloro e potássio.<sup>59</sup> O seu local de ação principal é a superfície luminal das células epiteliais, pelo que têm de alcançar a urina para serem efetivos. Os diuréticos de ansa apresentam um tempo de semivida de 1.5h e uma duração de ação de 6h<sup>60</sup>.

ALGORITMO - TRATAMENTO FARMACOLÓGICO POR DEGRAUS			
<b>RECOMENDAÇÕES DE ACORDO COM O DU</b>			
DU > 5 L/d → reduzir regime diurético DU 3 – 5 L/d → manter regime diurético DU < 3L/d → ver esquema terapêutico e dose de diuréticos			
<b>24H</b>			
Recomendações DU DU < 3L/d → ver esquema terapêutico e dose de diuréticos (avançar para fase seguinte)			
<b>48H</b>			
Recomendações DU DU < 3L/d → ver esquema terapêutico e dose de diuréticos (avançar para fase seguinte) Considerar dopamina ou dobutamina 2 ug/kg/hr se PAS < 110 mmHg e FE < 40% ou se disfunção do ventrículo direito. Considerar nitroglicerina ou nesiritida se PAS > 120 mmHg, qualquer FE e sintomas severos.			
<b>72 – 96 H</b>			
Recomendações DU DU < 3L/d → ver esquema terapêutico e dose de diuréticos (avançar para fase seguinte) Considerar dopamina ou dobutamina 2 ug/kg/hr se PAS < 110 mmHg e FE < 40% ou se disfunção do ventrículo direito. Considerar nitroglicerina ou nesiritida se PAS > 120 mmHg, qualquer FE e sintomas severos. Considerar terapêutica IV com monitorização hemodinâmica; DAVE; diálise; ultrafiltração.			
ESQUEMA TERAPÊUTICO E DOSE DE DIURÉTICOS			
Dose atual	Dose sugerida		
	Dose diária - Diuréticos da ansa		Tiazídicos
A	< 80 mg	40 mg IV bólus + 5 mg/h	-
B	81 – 160 mg	80 mg IV bólus + 10 mg/h	5 mg metolazona 1 id.
C	161 – 240 mg	80 mg IV bólus + 20 mg/h	5 mg metolazona 2 id.
D	> 240 mg	80 mg IV bólus + 30 mg/h	5 mg metolazona 2 id.

**Tabela 8** – Algoritmo – Tratamento farmacológico por degraus. DU – débito urinário; PAS – pressão arterial sistólica; FE – fração de ejeção; DAVE – dispositivo de assistência do ventrículo esquerdo. Adaptado Bart *et al*<sup>58</sup>

Na insuficiência renal, a secreção de furosemida está reduzida devido à acumulação de aniões orgânicos endógenos, competindo com os diuréticos pelos locais de ligação ao transportador de aniões. Para além disso, embora a biodisponibilidade se mantenha, o pico de concentração urinária está reduzido e ocorre mais tarde, o que resulta num efeito diurético menos potente.<sup>61</sup>

Como já foi referido os diuréticos da ansa apresentam um tempo de semivida curto, o que resulta numa retenção de sódio pós-diurese e na reabsorção de sódio em segmentos distais do nefrónio. Tendo isso em conta, a administração mais frequente ou a perfusão contínua, resolve o primeiro problema, e adicionalmente, a terapêutica concomitante com diuréticos tiazídicos resolve o segundo.<sup>62</sup>

A dose *standard* da furosemida é de 20-400 mg por dia. Estando a sua utilização contraindicada no caso de anúria, hiponatrémia, hipovolémia com ou sem hipotensão, encefalopatia hepática.<sup>59</sup> Alterações laboratoriais como desequilíbrio eletrolítico, com

aumento do risco de arritmias, hiperglicemia, glicosúria e hiperuricemia são possíveis complicações do uso de diuréticos da ansa.<sup>59</sup>

### **b. Diuréticos tiazídicos e tiazídicos-like**

Os diuréticos tiazídicos bloqueiam a reabsorção de aproximadamente 5-10% do sódio filtrado a nível do túbulo contornado distal, apresentando um efeito natriurético fraco e não sendo tão eficazes em monoterapia em doentes com insuficiência cardíaca.<sup>61</sup> Como referido, a sua utilização em monoterapia é ineficaz para TFG inferiores a 30 mL/min. A associação de diuréticos da ansa a diuréticos tiazídicos pode melhorar a diurese.<sup>61</sup>

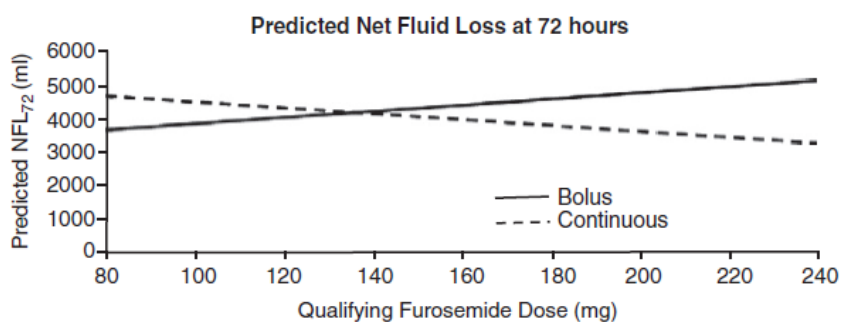
A metolazona apresenta um efeito na diurese idêntico ao dos diuréticos tiazídicos, contudo ao contrário destes, pode ser utilizado em pacientes com TFG inferior a 20 mL/min.<sup>59, 61</sup>

### **c. Perfusão contínua de diuréticos**

Como referido, um dos problemas da terapêutica com diuréticos da ansa é o aumento da concentração de sódio entre as administrações de furosemida. A perfusão contínua de diuréticos da ansa é uma opção terapêutica que pode resolver este problema, com melhoria da natriurese e do débito urinário em relação a pacientes tratados com bólus de furosemida.<sup>8</sup>

Um estudo com doentes submetidos a terapêutica com perfusão contínua de diuréticos da ansa demonstrou que estes apresentavam melhoria da diurese, sem desenvolvimento de SCR e diminuição do tempo de internamento.<sup>63</sup>

Mais recentemente o estudo DOSE-AHF (Diuretic Optimization Strategies in Acute Heart Failure) sugeriu que a utilização de diuréticos de ansa em perfusão contínua não era superior à administração por bólus de furosemida.<sup>64</sup> A análise desse estudo concluiu que o benefício de bólus de furosemida *versus* perfusão contínua de diuréticos da ansa depende da dose utilizada no ambulatório. Pacientes com insuficiência cardíaca tratados em ambulatório com doses de furosemida superiores a 120 mg podem beneficiar da administração de bólus de furosemida, com maior depleção do volume às 72h, quando comparados com o tratamento com perfusão contínua (figura 10).<sup>64</sup>



**Figura 10** – Avaliação da perda de líquidos às 72h, tendo em conta a dose de furosemida e o modo de administração (bólus ou infusão contínua). Fonte: Shah *et al*<sup>64</sup>

Assim, são necessários estudos que permitam a identificação de grupos de doentes que podem beneficiar do tratamento com bólus e do tratamento com perfusão contínua.

#### **d. Diuréticos associados a terapêutica vasodilatadora**

A abordagem terapêutica e prevenção do SCR tipo 1, no contexto de IC aguda descompensada ou choque cardiogénico é muitas vezes empírica porque muitas das estratégias terapêuticas utilizadas para aliviar os sintomas congestivos ou de isquémia (diuréticos, vasodilatadores e morfina) não foram estudados rigorosamente.<sup>8</sup>

Embora estratégias para melhorar o débito cardíaco e a perfusão renal sejam importantes, recentemente o aumento da pressão venosa central, aumento da pressão intra-abdominal e congestão renal têm sido implicados na abordagem terapêutica com diuréticos e vasodilatadores.

Como já foi referido, a utilização de altas doses de diuréticos tem sido implicada no agravamento da função renal e pior prognóstico, pois embora apresentem eficácia no alívio sintomático, estes também aumentam a atividade do eixo neurohumoral, diminuem a função ventricular esquerda, aumentam a resistência vascular sistémica e a atividade da renina e aldosterona plasmáticas.

A nitroglicerina fornece óxido nítrico, sendo utilizada no alívio sintomático dos pacientes com IC aguda descompensada. A sua ação é dose-dependente, pelo que quando utilizada em baixas doses causa venodilatação, diminui as pressões de enchimento cardíaco e diminui a necessidade de oxigénio pelo miocárdio. Em elevadas doses, diminuiu a pós-carga e aumenta o débito cardíaco. Assim, os nitratos diminuem eficazmente a congestão pulmonar e a sua utilização em combinação com baixas doses de diuréticos tem provado ser mais eficaz do que doses elevadas de diuréticos isoladamente.<sup>57</sup>

A dose de nitratos deve ser titulada cuidadosamente para produzir vasodilatação ótima, pois a vasodilatação excessiva e inapropriada produz declínio rápido da pressão arterial, que resulta em ativação reflexa do SNS com taquicardia e ativação do SRAA e consequente retenção de fluídos.<sup>8</sup> Adversamente pode surgir hipotensão e tolerância aos nitratos<sup>57</sup>, especialmente quando estes são administrados por via endovenosa e em altas doses, o que limita a duração do efeito de 24-48 horas e com necessidade de monitorização hemodinâmica.<sup>8</sup>



O nitroprussiato de sódio atua a nível do músculo liso vascular causando dilatação arterial e venosa. Tal como no caso da nitroglicerina, a sua utilização está reservada para doentes com pressão arterial normal, com evidência de aumento da pré-carga, pós-carga e congestão pulmonar e venosa. No caso de pacientes com IR, a sua utilização está limitada pelo fato de haver acumulação do tiocianato.<sup>57</sup>

#### **e. Solução salina hipertónica associada a diuréticos**

No caso de insuficiência cardíaca refratária à terapêutica com diuréticos, no contexto de SCR, foi colocada a hipótese intuitiva de combinar o tratamento de doses elevadas de diurético com a infusão de uma solução salina hipertónica.<sup>65</sup>

Um estudo comparou um grupo de pacientes tratados com solução salina hipertónica (concentração de sódio entre 1.4% a 4.6% de acordo com os níveis de sódio) associada a furosemida (500 mg – 1000 mg, 2id) a outro grupo tratado com as mesmas doses de furosemida mas em bólus. Verificou-se que o grupo tratado com solução salina hipertónica apresentava melhoria clínica mais rapidamente, menor taxa de readmissão e manutenção da classe funcional anterior à admissão. Outras medidas foram associadas a esta terapêutica, como restrição de sódio da dieta (2.8 g/d), restrição de fluídos (1 L/d).<sup>65</sup> Posteriormente outros estudos confirmaram que esta terapêutica estava associada a menor tempo de hospitalização, menor incidência de disfunção renal e menos efeitos adversos.<sup>66</sup>

Estas considerações sugerem que uma terapêutica combinada com solução salina hipertónica e doses elevadas de furosemida pode ser eficaz no tratamento de insuficiência cardíaca refratária ao tratamento. Os mecanismos fisiológicos associados a esta terapêutica são o fato da concentração elevada de sódio associar-se ao aumento do

preenchimento vascular, diminuição da resistência vascular, aumenta a pré-carga e inibir as hormonas vasoconstritoras.<sup>66</sup>

## 5.2 Ionotrópicos

Quando a função renal está comprometida devido à isquemia aguda do miocárdio com consequente diminuição do débito cardíaco e ativação de citocinas com processo inflamatório, todos os esforços devem ser realizados na tentativa de limitar a lesão do miocárdio, preservar o fornecimento de oxigénio e evitar a ativação da cascata inflamatória. Em casos extremos de diminuição do débito cardíaco pode ser necessário o tratamento com ionotrópicos positivos, nomeadamente dobutamina ou inibidores da fosfodiesterase.<sup>8</sup>

Os ionotrópicos aumentam a contractilidade e são um componente fundamental no tratamento da insuficiência cardíaca com baixo débito, que se manifesta como choque cardiogénico. Os ionotrópicos melhoram a hemodinâmica num curto espaço de tempo, mas aumentam o risco de eventos adversos (agravamento da lesão miocárdica, arritmias) e de mortalidade.<sup>8</sup> O levosimendan por exemplo, é um inibidor da fosfodiesterase com atividade lusitropica (sensibilizador de cálcio), que melhora a perfusão renal, e num pequeno estudo randomizado mostrou melhorar a TFG às 72h em 45.5% dos casos. Este resultado não foi confirmado pelo estudo SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) e embora atualmente as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia incluam a utilização de levosimendan, o seu papel no tratamento da SCR ainda não está definido.<sup>67</sup>

### **5.3 Novos fármacos**

#### **a. Análogo dos Péptidos Natriuréticos**

O nesiritide é um análogo sintético do BNP (peptídeo natriurético do tipo B), que diminui a pré-carga, pós-carga e a resistência vascular pulmonar, aumentando o débito cardíaco na IC descompensada. Atua também a nível renal, havendo aumento da diurese com alívio rápido dos sintomas congestivos na IC, como seja a dispneia.<sup>57</sup> Contudo, estudos sobre os seus efeitos a nível renal e a sua segurança são contraditórios. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados concluiu que a utilização de nesiritide não prevenia o desenvolvimento de SCR tipo 1, aumentando pelo contrário o risco de agravamento da função renal. Outro estudo, duplamente cego, com grupo de controlo placebo, estudou o tratamento com nesiritide em pacientes com IC descompensada e diminuição da função renal associada, não havendo impacto negativo sobre a função renal.<sup>68</sup>

Embora a utilização segura de nesiritide ainda não esteja definida, existem estudos que têm como objetivo estabelecer o seu papel no tratamento da IC descompensada, nomeadamente o estudo ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Descompensated Heart Failure). Neste estudo verificou-se que o nesiritide apresenta um efeito superior ao placebo no volume expiratório máximo, o que se associa a uma melhoria do quadro clínico de dispneia.<sup>69</sup>

#### **b. Antagonistas dos recetores da vasopressina**

A vasopressina, hormona antidiurética, é secretada pela hipófise em resposta à hiperosmolaridade, à depleção do volume, à angiotensina II e à estimulação simpática, sendo a sua atividade mediada por três tipos de recetores:  $V_{1A}$  (vascular),  $V_2$  (renal) e  $V_3$  (pituitária).<sup>8</sup>

O recetor  $V_{1A}$  existe nas células musculares lisas vasculares renais, induzindo vasoconstrição, e a nível dos cardiomiócitos promovendo a síntese de proteínas contrácteis e aumentando a resistência vascular com efeito ionotrópico positivo.<sup>66</sup> O recetor  $V_2$  existe nos túbulos contornados distais e no ducto coletor. Quando a vasopressina se liga a estes recetores é ativada uma cascata com aumento dos níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclica, via adenil ciclase. Esta molécula atua como segundo mensageiro na translocação de vesículas que contêm canais de água denominados aquaporinas-2. A atividade destes canais, mediada pela vasopressina, promove o transporte água através da membrana apical dos ductos coletores renais. Assim, a ativação da aquaporina-2 leva ao aumento da permeabilidade da água.<sup>66</sup> Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam níveis aumentados de vasopressina em consequência da diminuição da pressão arterial e do volume.<sup>66</sup>

O tolvaptan é um antagonista específico dos recetores  $V_2$  administrado por via oral e o Conivaptan é um antagonista dos recetores  $V_{1A}$  e  $V_2$ , e pode ser administrado por via oral ou intravenosa.<sup>8</sup>

Estes fármacos têm demonstrado eficácia na redução do peso pela indução de aquarese (diurese com retenção de eletrólitos), mediada pela inibição de  $V_2$ , e melhora hemodinâmica em doentes com insuficiência cardíaca. O efeito antagonista ao nível dos recetores  $V_{1A}$  aumenta o débito cardíaco, reduz a resistência arterial periférica, reduz a pressão arterial média e inibe a hipertrofia dos cardiomiócitos induzida pela vasopressina.<sup>70</sup>

Num estudo multicêntrico, controlado e aleatorizado realizado em 181 doentes com insuficiência cardíaca grau III ou IV, divididos em dois grupos aos quais foi administrado tolvaptan ou placebo, o tolvaptan revelou efeitos favoráveis, apesar de modestos, nas pressões de enchimento associado a aumento significativo do débito

urinário (sem alterações na função renal).<sup>8</sup> Contudo, a utilização de um antagonista específico, ou seja do Tolvaptan, não é isenta de riscos. Isto porque o Tolvaptan é um antagonista competitivo, impossibilitando a vasopressina de se ligar ao recetor V2 com consequente aumento plasmático da vasopressina, atuando esta sobre o recetor V1A.<sup>6</sup> O excesso de vasopressina pode ainda induzir hiponatremia, que se verifica em cerca de 20% dos doentes internados com insuficiência cardíaca agudamente descompensada, e que parece representar um fator de mau prognóstico.<sup>8</sup>

### **c) Antagonistas dos recetores A1 da adenosina**

Os níveis plasmáticos de adenosina estão aumentados na insuficiência cardíaca, e aumentam com a gravidade da doença. O feedback tubuloglomerular promove a libertação de adenosina, esta liga-se aos recetores A1 induzindo vasoconstrição da arteríola aferente, diminuição do fluxo renal e consequentemente da TFG com aumento da reabsorção do sódio no túbulo proximal. Os antagonistas dos recetores A1 têm o potencial de melhorar a função renal e prevenir a resistência aos diuréticos em doentes com insuficiência cardíaca, já que interrompem o feedback tubuloglomerular.<sup>70</sup>

OBG9719 (ou CVT-124) é um antagonista seletivo dos recetores A1, que tem demonstrado, em estudos realizados em humanos, eficácia na promoção da diurese não alterando significativamente a excreção de potássio e a TFG. Contudo, ainda são necessários mais estudos para comprovar a segurança da utilização desta nova classe de fármacos na prática clínica.<sup>70</sup>

### **5.4 Medidas não farmacológicas:**

Em casos que o excesso de fluídos não consegue ser tratado farmacologicamente a utilização de técnicas de hemofiltração é uma opção.<sup>24</sup> Existem diferentes técnicas

mais ou menos invasivas. No caso da insuficiência cardíaca, os métodos de ultrafiltração removem fluídos isotônicos e melhoram o estado clínico, com diminuição da ativação neurohumoral comparativamente à terapêutica com furosemida.<sup>59</sup>

O objetivo do tratamento é normalizar a volêmia e restabelecer o equilíbrio eletrolítico, quando há resistência aos diuréticos.<sup>62</sup>

### **a) Ultrafiltração**

Quando o equilíbrio de fluídos corporais e os sintomas congestivos dificultam a abordagem terapêutica convencional, a utilização de ultrafiltração diminui o excesso de fluídos, e no caso de IRA também corrige distúrbios eletrolíticos e desequilíbrio ácido-base.<sup>57</sup>

Atualmente, este tratamento de curta-duração está reservado a pacientes que não apresentam melhoria sintomática com a terapêutica com diuréticos. O seu custo e a complexidade do tratamento limitam a sua utilização como terapêutica de primeira linha em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada.<sup>65</sup> O seu mecanismo de ação consiste na filtração do plasma através de uma membrana semipermeável (hemofiltro), de acordo com um gradiente de pressão transmembranar, resultando num ultrafiltrado que é isosmótico em relação ao plasma.<sup>64</sup> O gradiente de pressão através do hemofiltro é gerado pelas forças de Starling (pressão hidrostática no sangue e compartimento de filtração e pressão oncótica das proteínas plasmáticas). No caso da ultrafiltração veno-venosa a pressão hidrostática é gerada por uma bomba extracorpórea. Quanto ao acesso vascular, é puncionada uma veia para a saída de sangue e o retorno venoso dá-se através de um acesso venoso diferente. Atualmente, novos dispositivos de ultrafiltração permitem a utilização de um cateter venosos com duplo lúmen, colocada a nível da veia jugular ou basílica.<sup>72</sup>

Segundo o estudo CARESS-HF<sup>58</sup> os pacientes submetidos a terapêutica com ultrafiltração devem apresentar os seguintes critérios:

- Desenvolvimento do SCR (sCr > 0.3 ml/dL) após hospitalização (durante os primeiros 7 dias de internamento, após terapêutica com diuréticos intravenosos ou antes da hospitalização (< 6 semanas antes da hospitalização com necessidade de aumento gradual de diuréticos da ansa em ambulatório);
- Evidência de hipervolemia persistente.

A persistência de hipervolemia deve ser avaliada de acordo com a presença de edema periférico, pressão venosa central superior a 10 cm ao exame objetivo ou superior a 10 mmHg (medido através de cateter na artéria pulmonar), edema pulmonar ou derrame pericárdico na radiografia do tórax. Quando o paciente apresenta cateter da artéria pulmonar, com pressão arterial pulmonar superior a 22 mmHg e um dos sinais anteriormente descritos deve ser tratado com ultrafiltração.<sup>72</sup> Para além destes critérios, um débito urinário < 1000 mL/24h poderá ser indicação para realização de terapêutica com ultrafiltração.<sup>72</sup> Contudo, existem efeitos adversos associados a taxas de ultrafiltração elevadas, nomeadamente depleção do volume intravascular, hipotensão e agravamento da função renal com necessidade de diálise.<sup>72</sup> Atualmente, na ausência de dados suportados por ensaios clínicos, é sensato utilizar ultrafiltração em pacientes com sCr ≤ 3mg/dL e considerar terapêuticas de substituição renal em pacientes com sCr > 3 mg/dL.<sup>71</sup>

Muitas questões sobre a utilização da ultrafiltração na abordagem de doentes com insuficiência cardíaca necessitam de melhor esclarecimento em estudos futuros, visto que os estudos já realizados são contraditórios quanto à eficácia e segurança da ultrafiltração. Alguns estudos demonstraram os benefícios da terapêutica com

ultrafiltração contínua. No estudo RAPID-CHF (Relief for Acutely Fluid-Overload Patients With Decompensated Congestive Heart Failure), 20 pacientes com IC descompensada realizaram ultrafiltração e outro grupo também de 20 doentes recebeu o tratamento usual. O grupo que realizou ultrafiltração apresentou balanço hídrico negativo, com melhoria dos sintomas congestivos, não se constatando diferença nos valores da creatinina sérica.<sup>57</sup>

O estudo UNLOAD (Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) analisou a utilização da ultrafiltração em 100 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em comparação com um grupo de 100 pacientes que receberam o tratamento usual. A perda de peso foi maior no grupo tratado com ultrafiltração, tal como foi menor a necessidade de fármacos vasoativos, contudo sem diferenças a nível da mortalidade.<sup>57</sup>

Por outro lado, o estudo CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) tem como principal objetivo avaliar a eficácia e segurança da ultrafiltração em comparação com o tratamento farmacológico. Os pacientes admitidos no estudo apresentavam diagnóstico primário de insuficiência cardíaca agudamente descompensada à admissão hospitalar, com posterior agravamento da função renal, definido pelo aumento de 0.3 mg/dl da creatinina sérica basal. Concluiu-se que a utilização de terapêutica farmacológica apresentava resultados superiores à terapêutica com ultrafiltração, com a quantidade de perda de peso após 96h semelhante com as duas abordagens. Além disso, a ultrafiltração foi associada a taxas mais elevadas de eventos adversos.<sup>58</sup> Outro estudo concluiu que a terapêutica com ultrafiltração para aliviar os sintomas congestivos resultantes do compromisso cardio-renal resultava numa melhoria do estado hemodinâmico. Contudo, não se observou melhoria na função renal após o tratamento com ultrafiltração. Independentemente da



remoção de fluídos e sódio, os pacientes apresentaram elevada taxa de eventos clínicos adversos e necessidade de terapêutica de substituição renal.<sup>73</sup>

#### **d) Diálise peritoneal**

Nos pacientes com SCR que apresentam compromisso hemodinâmico, a realização de diálise peritoneal apresenta bons resultados clínicos.<sup>74</sup>

Estudos em pacientes com insuficiência cardíaca refratária à terapêutica com diuréticos mostraram que a diálise peritoneal em situações agudas pode ser realizada em segurança e com bons resultados. A maior parte dos estudos realizados inclui pacientes com insuficiência cardíaca descompensada tratados com diálise peritoneal, que apresentam IRC estadio 3 a 5, não estando ainda devidamente estudado a sua utilização no contexto de IRA.<sup>75</sup>

## V. CONCLUSÃO

Em resumo, o SCR-1 é um fenómeno clínico que ocorre ou de novo ou no contexto de uma IRC prévia, em pacientes com IC aguda descompensada, a qual é complicada por múltiplos mecanismos fisiopatológicos.

A congestão cardíaca e renal aguda, a ativação neurohormonal, a desregulação das células imunitárias e a produção de citocinas pró-inflamatórias, associadas a uma falha nos mecanismos contra regulatórios levam a uma progressiva e combinada disfunção cardíaca e renal. Este cenário pode levar à insuficiência multiorgânica, resistência ao tratamento e morte, num número considerável de casos.

Existe necessidade de uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e de identificar estratégias para definir qual o órgão com disfunção primária (distinção entre o SCR-1 e 3). Porém, a complexidade do SCR dificulta a compreensão da sua patogénese, epidemiologia e prognóstico.

No futuro, a identificação e integração dos mecanismos fisiopatológicos, será determinante na identificação de novas estratégias diagnósticas e novos alvos terapêuticos, possibilitando a diminuição da incidência e severidade desta síndrome. Contudo, a utilização do termo SCR como diagnóstico final é rara, sendo o diagnóstico descrito como SCA ou IC aguda descompensada, complicada por IRA, por exemplo. A utilização em estudos de diferentes critérios para o diagnóstico de IRA (RIFLE/AKIN) e diferentes valores *cut-off* dificultam a formulação de critérios que permitam a sua prevenção primária e secundária.

O desenvolvimento de índices capazes de prever o agravamento da função renal, e conseqüentemente o desenvolvimento de SCR, será determinante no que diz respeito à prevenção primária desta síndrome.

Assim, a identificação de pacientes com elevado risco de eventos cardíacos futuros é de grande importância, visto que um follow-up regular, com a instituição de uma terapêutica mais agressiva e se necessário a implantação de CDI's, pode melhorar o prognóstico destes pacientes.

Algumas variáveis apresentam importância na determinação do prognóstico do paciente com IC aguda descompensada, sendo os fatores mais importantes a ter em conta a noradrenalina, atividade da renina plasmática, BNP, fração de ejeção ventricular esquerda, características clínicas e a IRA. Como tal, estes indicadores ganham mais relevo na projeção do prognóstico quando estamos perante uma congestão hemodinâmica, isto é, com insuficiência cardíaca congestiva, com ativação do eixo neurohormonal e desenvolvimento de SCR. Outro fator a ter em conta nestes pacientes é a existência de insuficiência renal de base, à qual está subjacente uma maior probabilidade de agravamento da função renal e resistência aos diuréticos, o que se relaciona com um pior prognóstico.

Existem diversos estudos que pretendem caracterizar os novos biomarcadores de modo a permitir a deteção precoce da SCR, o que irá permitir uma intervenção terapêutica atempada de modo a preservar a função cardíaca e do rim e diminuir a morbidade e mortalidade. A identificação e caracterização de biomarcadores poderão permitir a futura criação de um painel de biomarcadores.

Quanto ao tratamento, é difícil definir a melhor abordagem terapêutica tendo em conta a interindividualidade à resposta, neste contexto clínico. O objetivo será a identificação de um tratamento que alivie os sintomas de congestão, melhore a hemodinâmica e evite a progressão do agravamento da função renal. Atualmente, existem novas estratégias terapêuticas sob investigação que incluem antagonistas dos recetores da vasopressina e adenosina.

## VI . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ronco, Claudio; Haapio, Mikko; House, Andrew A.; Anavekar, Nagesh; Bellomo, Rinaldo. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (19):1527-1539.
2. Ronco, Claudio; McCullough, Peter; Anker, Stefan D.; Arnand, Inder; Aspromonte, Nadia; Bagshaw, Sean M. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31: 703-7011.
3. Di Pasquale, Pietro; Sarullo, Filippo M.; Paterna, Salvatorew, Paterna. Novel strategies: challenge loop diuretics and sodium management in heart failure – part I e II. *Congest Heart Fail*. 2007; 13:93-97.
4. Nohria, Anju; Hasselblad, Vic; Strebbins, Amanda; Pauly, Daniel F.; Fonarow, Gregg C.; Shah, Monica; et al. Cardiorenal interactions – insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(13):1268-74.
5. Ronco, Claudio; Cicoira, Mariantonietta; McCullough, Peter A. Cardiorenal Syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (12): 1031-42.
6. Bagsham, Sean M., Bellomo, Rinaldo; Devarajan, Prasad; Johnson, Curtis; Karvellas, C. J.; Kutsiogiannis, James D.; et al. Review article: Acute kidney injury in critical illness. *Can J Anaesth*. 2010; 57:985-998.
7. Lassus, Johan P.E.; Nieminen, Markku S.; Peuhkurinen, Keijo; Pulkki, Kari; Siirila-Waris, Krista; Sund, Reijo & Harjola, Veli-Pekka. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J*. 2010; 31:2791-2798.
8. Dias de Castro, Francisca; Chaves, Paulo Castro; Leite-Moreira, Adelino F. Síndrome cardiorenal e suas implicações fisiopatológicas. *Rev Port Cardiol*. 2010; 29(10):1535-1554.

9. Goh, Ching Yan; Vizzi, Grazia; De Cal, Massimo; Ronco, Claudio. *Cardiorenal Syndrome: A Complex Series of Combined Heart/Kidney Disorders*. *Contrib. Nephrol.* 2011. 174: 33-45.
10. Nitta, Kosaku. *Pathogenesis and therapeutic implications of cardiorenal syndrome*. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15:187-194
11. Choudhary, Rajiv; Gopal, Dipika; Kipper, Ben A.; Landa, Alejandro de La Parra; Aramin, Hermineh; Lee, Elizabeth, Shah, Saloni; Maisel, Alan S. *Cardiorenal biomarkers in acute heart failure*. *J Geriatr Cardiol.* 2012; 9: 292-304.
12. Cruz, Dinna N.; Gheorghide, Mihai; Palazuollim Alberto; Ronco, Claudio; Bagshaw, Sean M. *Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome*. *Heart Fail Rev.* 2011; 16:531-542.
13. Ismail, Yousif; Kasmikha, Zaid; Green, Henry L. & McCullough, Peter A. *Cardio-Renal Syndrome Type 1: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment*. *Semin Nephrol.* 2012; 32(1):18-25.
14. Jois, Preeti & Mebazaa, Alexandre. *Cardio-Renal Syndrome Type 2: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment*. *Semin Nephrol.* 2012; 32(1): 26-30.
15. Chuasuwan, Anan & Kellum, John A. *Cardio-Renal Syndrome Type 3: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment*. *Semin. Nephrol.* 2012. 32 (1), 31-39.
16. Soni, Sachin S.; Ronco, Claudio; Pophale, Rupesh; Bhansali, Ashish S.; Nagarik, Amit P.; Barnela, Shriganesh R.; Saboo, Sonali S. & Raman, Anuradha. *Cardio-Renal Syndrome Type 5: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment*. *Semin. Nephrol.* 2012; 32 (1): 49-56.
17. Shah, Ravi V.; Givertz, Michael M. *Managing acute renal failure in patients with acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome*. *Curr Heart Fail Rep.* 2009; 6:176-181.

18. Cruz, Dinna N. Cardiorenal Syndrome in Critical Care: The Acute Cardiorenal and Renocardiac Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20 (1): 56-66.
19. Costanzo, Maria Rosa; Johannes, R.S; Pine, Michael; Gupta, Vikas; Saltzberg, Mitchell; Hay, Joel; et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: A propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J.* 2007; 154 (2): 266-77.
20. Jindal, Ankur; Brietzke, Stephen; Sowers, James R. Obesity and the Cardiorenal Metabolic Syndrome: Therapeutic Modalities and Their Efficacy in Improving Cardiovascular and Renal Risk Factors. *Cardiorenal Med.* 2012; 2:314–327.
21. Loncar, Goran; Fülster, Susann; von Haehling, Stephan; Popovic, Vera. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013; 162: 77–85.
22. Cicoira, Mariantonietta; Anker, Stefan D.; Ronco, Claudio. Cardio-renal cachexia syndromes (CRCS): pathophysiological foundations of a vicious pathological circle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011; 2:135–142.
23. Damman, Kevin; Voors, Adriaan A.; Navis, Gerjan; van Veldhuisen, Dirk J.; Hillege, Hans L. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011; 54: 144-153.
24. Aronson, Doron. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Exper Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012; 10(2): 177-189.
25. Wencker, Detlef. Acute Cardiorenal Syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2007; 4:134-138.

26. Gheorghiade, Mihai; Luca, Leonardo De; Fonarow, Gregg C.; Filippatos, Gerasimos; Metra, Marco & Francis, Gary S. Pathophysiologic target in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005; 96[suppl]:11-17.
27. Edward, John; Blair, Abellera; Manuchehry, Amin; Chana, Amar; Rossi, Joseph, Schrier, Robert W.; Burnett, John C. & Gheorghiade, Mihai. Prognostic markers in heart failure – congestion, neurohormones, and the cardiorenal syndrome. *Acute Cardiac Care.* 2007; 9: 207-213.
28. Nohria, Anju; Hasselblad, Vic; Strebbins, Amanda; Pauly, Daniel F.; Fonarow, Gregg C.; Shah, Monica; Yancy, Clyde; et al. Cardiorenal interactions – Insights From the ESCAPE Trial. *J Coll Cardiol.* 2008; 51(13):1268-74.
29. Mullens, Wilfried; Abrahams, Zuheir; Francis, Gary S.; Sokos, George; Taylor, David O.; Starling, Randall C.; Young, James B.; Tang, Wilson. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(7) 589-96.
30. Mullens, Wilfried; Abrahams, Zuheir; Shouri, Hadi N.; Francis, Gary S.; Taylor, David O.; Starling, Randall C. et al. Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (3): 300-6.
31. Sobotka, Paul A.; Mahfoud, Felix; Schalich, Markus P.; Hoppe, Uta C.; Böhm; Krum, Henry. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100:1049-1057.
32. Triposkiadis, Filippos; Karayannis, George; Giamouzis, Grigorios; Skoularigis, John; Louridas, Georde; Butller, Javed. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure – Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19): 1747–62.

33. Ronco, Claudio; Cruz, Dinna; Noland, Brian W. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Curve and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Extended-Range Assay: A New Biomarker Approach in the Early Diagnosis of Acute Kidney Injury and Cardio-Renal Syndrome. *Sem Nephrol.* 2012; 32(1): 121-128.
34. Virzì, Grazia Maria; Torregrossa, Rossela; Cruz, Dinna N.; Chionh, Chang Y.; de Cal, Massimo; Soni, Sachin S.; Dominici, Massimo; Vescovo, Giorgio; Rosner, Mitchell H.; Ronco, Claudio. Cardiorenal syndrome type 1 may be immunologically mediated: a pilot evaluation of monocyte apoptosis. *CardioRenal Med.* 2012; 2:33-42.
35. Rosner, Mitchell H.; Ronco, Claudio & Okusa, Mark D. The Role of Inflammation in the Cardio-Renal Syndrome: A Focus on Cytokines and Inflammatory Mediators. *Sem Nephrol.* 2012; 32(1): 70-78.
36. Cruz, Dina; Goh, C.Y.; Hasse-Fielitz, A.; Ronco, C. and Haase, M. Early biomarkers of renal injury. *Congest Heart Fail.* 2010; 16: S25-S3.
37. Hamm, Christian; Weber, Michael. Role of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and NT-ProBNP in Clinical Routine. *Heart.* 2006; 92: 843-849.
38. Cruz, Dinna N.; Goh, Ching Yan; Palazzuoli, Alberto; Slavin, Leo; Calabrò, Anna; Ronco, Claudio; Maisel, Alan. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. *Heart Fail Ver.* 2011; 16:545-551.
39. Daniels, Lori B.; Maisel, Alan S. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2357-2368.
40. European Society of Cardiology, Heart Failure Association of the ESC (HFA), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (2008) 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.

41. Maisel, Alan S; Peacock, William F.; McMullin, N.; Jessie, Robert; Fonarow, Gregg C.; Wynne, Janet; Mills, Roger M. Timing of Immunoreactive B-Type Natriuretic Peptide Levels and Treatment Delay in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(7) 534-40.

42. Yamashita, Teruyo; Seino; Ogawa, Akio; Ogata, Ken-ichi; Fukushima, Masato; Tanaka, Keiji; Mizuno, Kyoichi. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency. *J Cardiol.* 2010; 55: 377-383

43. Van Kimmenade, Roland R.J.; Januzzi, James L.; Baggosh, Aaron L.; Lainchbury, John G.; Bayes-Genis, Antoni; Richards, Mark A.; Pinto, Yigal M. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Renal function, and outcomes in acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.*2006; 48 (8): 1621-7.

44. Kitagawa, Masashi; Sugiyama, Hitoshi; Morinaga, Hiroshi; Inoue, Tatsuyuki; Takiue, Keiichi; Kikumoto, Yoko et al. Serum High-Sensitivity Cardiac Troponin T is a Significant Biomarker of Left-Ventricular Diastolic Dysfunction in Subjects with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Nephron Extra.* 2011; 1: 166-177.

45. Fauci et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18ª edição. EUA: McGraw-Hill. 2012. P. 2280-2399.

46. Iyngkaram, P.; Schneider, H.; Devarajan, P.; Anavekar, N.; Krum, H. & Ronco, C. Cardio-Renal Syndrome: New Perspective in Diagnostics. *Semin in Nephrol.* 2012; 32(1): 3-17.

47. Valente, Matti A.E.; Damman, Kevin; Dunselman, Peter; Hillege, Hans L.; Voors, Adrian A. Urinary Proteins in Heart Failure. *Progress Cardiovasc Dis.* 2012; 55: 44-45

48. Comnick, Mark; Ishani, Areef. Renal biomarkers of kidney injury in Cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;. 8:99-105.
49. Jackson, Collete E.; Solomon, Scott D; Gerstein, Hertzal C.; Zetterstrand, Sofi a; Olofsson, Bertil; Michelson, Eric L et al. Albuminuria inc chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009; 374: 543-50.
50. Ronco, Claudio; Cruz, Dinna; Noland, Brian W. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Curve and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Extended-Range Assay: A New Biomarker Approach in the Early Diagnosis of Acute Kidney Injury and Cardio-Renal Syndrome. *Semin Nephrol.* 2012; 32(1):121-8.
51. Cruz, Dianna N.; Fard, Arrash; Clementi, Anna; Ronco, Claudio & Maisel, Alan. Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Cardio-Renal Syndromes. *Sem Nephrol.* 2012; 32(1): 79-92.
52. Aghel, Arash; Shrestha, Kevin; Mullens, Wilfried, Borowski, Allen; Tang, W. H. Wilson. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 2010; 16(1): 49-54.
53. Hawkins, Robert. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med.* 2011; 31 (2):72-80.
54. Haase, Michael; Devarajan, Prasad; Haase-Fielitz, Anja; Bellomo, Rinaldo; Cruz, Dinna N.; Wagener, Gebhard; et al. The outcome of neutrophil Stuart L.; Makris, Konstantinos; gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(17):1752-62.
55. Lullo, Luca Di; Floccari, Fulvio; Granata, Antonio; D'Amelio, Alessandro; River Rodolfo; Fiorini, Fulvio; et al. Ultrasonography: Ariadne's Thread in the Diagnosis of the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 2012. 2: 11-17.

56. Krum, Henry; Iyngkaran,Pupalan; Lekawanvijit, Suree. Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.*2009; 6:105-111.
57. House, Andrew A.; Haapio, Mikko; Lassus, Johan; Bellomo, Rinaldo & Ronco, Claudio. Therapeutic Strategies for Heart Failure in Cardiorenal Syndromes. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56 (4): 759-773.
58. Bart, Bradley; Goldsmithe, Steven R.; Lee, Kerry L.; Redfield, Margaret M.; Felker, Michael; O'Connor, Christopher; et al. Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure: Rationale and Design of CARRESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network. *J Card Fail.* 2012; 18(3):176-82.
59. Boerrigter, Guido; Burnett, John C. Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep.* 2004. 1:113–120
60. Patel, Jigar; Heywood, Thomas J. Management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Current Cardiology Reports.* 2006; 8:211-216.
61. Martins, Hélia; Pedro, Nelson; Castellano, Maria; Monteiro, Pedro; Moura, José Júlio; Porvidência, Luís A. Síndrome cardio-renal – os desafios no tratamento da insuficiência cardíaca. *Acta Med Port.* 2011; 24:285-292.
62. Iyengar, Srinivas; Abraham, William T. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports.* 2006; 3: 41-45
- 63.Thomson, Margaret; Nappi, Jean M.; Dunn, Steven P.; Hollis, Ian B.; Rodgers, Joe; Van Bakel, Adrian B. Clinical Investigations Continuous Versus Intermittent Infusion of Furosemide in Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiac Fail.* 2010; 16 (3): 188-193.
64. Shah, Ravi V.; McNulty, Steven; O'Connor, Christopher M.; Felker, Michael; Braunwald, Eugene; Givertz, Michael M. et al. Effect of admission oral diuretic dose on response to continuous *versus* bolus intravenous diuretics in acute heart failure: An

analysis from Diuretic Optimization Strategies in Acute Heart Failure. *Am Heart J.* 2012; 164(6):862-8.

65. Nodari, Savina; Palazzuoli, Alberto. Current treatment in acute and chronic cardio-renal syndrome. *Heart Fail Rev.* 2011; 16:583-594.

66. Di Pasquale, Pietro; Sarullo, Filippo M.; Paterna, Salvatorew, Paterna. Novel strategies: challenge loop diuretics and sodium management in heart failure – part I e II. *Cong Heart Fail.* 2007;13:93-97.

67. Mebazaa, Alexandre; Nieminen, Markku S.; Packker, Milton; Cohen-Solal, Alain; Kleber, Fraz X. Pocock, Stuart J. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure -The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007; 297:1883-1891

68. Mentz, Robert J.; O'Connor, Christopher M. Cardiorenal Syndrome Clinical Trial End Points. *Heart Failure Clin.* 2011; 7: 519-528

69. Ezekowitz, Justin A; Hernandez, Adrian F; O'Connor, Christopher; Starling, Randall C.; Proulx, Guy; Weiss, Mason H.; Bakal, Jeffrey A.; et al. Assessment of Dyspnea in Acute Decompensated Heart Failure - Insights from ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) on the Contributions of Peak Expiratory Flow. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (16): 1441-8.

70. Schrier, Robert W.; Masoumi, Amirali; Elhassan, Elwaleed. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in Type 1 cardiorenal syndrome. *Blood Purification.* 2009; 27:28-32.

71. Rajaram, Venkataraman; Joshep, Jacob. Role of Adenosine antagonism in the cardio-renal syndrome: pathophysiology and therapeutic potential. *Curr Heart Fail Rep* 2007; 4:153-157.

72. Constanzo, Maria Rosa; Ronco, Claudio. Isolated Ultrafiltration in Heart Failure Patients. *Curr Cardiol Rep.* 2012. 14: 225-264.
73. Patarroyo, Maria; Webhe, Edgard; Hanna, Mazen; Taylor, David O. Starling, Randall C.; Dermirjain, Sevag; Tang, Wilson. Cardiorenal Outcomes After Slow Continuous Ultrafiltration Therapy in Refractory Patients With Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(19): 1906-12.
74. Freda, Benjamin J.; Slawsky, Mara; Mallidi, Jaya; Braden, Gregory L. Decongestive Treatment of Acute Decompensated Heart Failure: Cardiorenal Implications of Ultrafiltration and Diuretics. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(6): 1005-1017
75. Cnossen, T.T; Kooman, J.P; Konings, CJAM; Uszko-Lencer, NHMK, Leunissen, KML; van der Sande, FM. Peritoneal Dialysis in Patients with Primary Cardiac Failure Complicated by Renal Failure. *Blood Purif* 2010; 30:146–152.