



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Síndrome Cardiorenal Agudo: Fisiopatologia e Terapêutica

Ivan Marcelo Martins Antunes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Rui Filipe

Covilhã, Maio de 2015



# Dedicatória

*À minha família, namorada e a todos os que me acompanharam e ajudaram neste processo.*

# Agradecimentos

Ao meu Orientador, Professor Doutor Rui Filipe, pela paciência e disponibilidade que sempre demonstrou, o tempo que se esforçou para dispensar e todo o conhecimento que partilhou.

# Prefácio

*All things are subject to interpretation whichever interpretation prevails at a given time is a function of power and not truth.*

*(Friedrich Nietzsche)*

# Resumo

A síndrome cardiorenal consiste na interação patológica entre o coração e o rim, onde a insuficiência de um destes órgãos causa o aparecimento ou agravamento de lesão no outro. Atualmente é classificada em 5 tipos, dos quais apenas o primeiro e o terceiro são agudos. No tipo 1, a falência cardíaca aguda resulta em lesão renal aguda. No tipo 3, ocorre disfunção cardíaca precipitada por uma queda primária da função renal.

Observando de uma perspectiva clínica, a síndrome cardiorenal ganha especial importância, pois a mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca aumenta na presença de uma taxa de filtração glomerular reduzida e os pacientes com doença renal crônica apresentam risco aumentado de desenvolverem doença cardiovascular.

A fisiopatologia continua a ser estudada, mas parece haver contributos hemodinâmicos e não hemodinâmicos.

O tratamento ainda não está completamente definido, mas o alívio da congestão é o objetivo principal, sendo os diuréticos os fármacos de primeira linha no SCR.

# Palavras-chave

Cardiorenal, Insuficiência renal, Tratamento, Fisiopatologia, Insuficiência cardíaca

# Abstract

The cardiorenal syndrome is defined as the pathological interaction between the heart and the kidney, where the failure of one of these organs causes worsening of the others function.

It is currently classified as 5 subtypes, of which only the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> are acute. In type 1, heart failure provokes acute renal injury. In type 3, there is a worsening of heart function, brought about by acute kidney injury.

From a clinician's point of view, the cardiorenal syndrome gains special importance, as mortality of patients with heart failure rises in the presence of low glomerular filtration rate, and those with kidney injury are more likely to develop cardiovascular disease.

Pathophysiology continues to be investigated, however it appears that both hemodynamic and non-hemodynamic factors contribute to it.

Treatment is still not completely defined, but congestion relief is the main goal, with diuretics being the 1<sup>st</sup> choice for managing CRS.

# Keywords

Cardiorenal, Renal Failure, Treatment, Pathophysiology, Heart Failure.

# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	iv
Prefácio.....	v
Resumo .....	vi
Palavras-chave .....	vii
Abstract.....	viii
Keywords .....	ix
Índice .....	x
Lista de Figuras .....	xii
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xiv
Introdução.....	1
Metodologia.....	2
1. Síndrome Cardiorenal .....	3
Classificação .....	3
Definição.....	3
SCR1 - Cardiorenal agudo.....	3
Falência aguda cardíaca precipita lesão renal.....	3
SCR2 - Cardiorenal crónico .....	3
Doença cardíaca crónica que resulta em lesão renal.....	3
SCR3- Renocárdico agudo.....	3
Decréscimo agudo da função renal precipita lesão cardíaca.....	3
SCR4 - Renocárdico crónico .....	3
Doença renal crónica que resulta em lesão cardíaca.....	3
SCR5- Secundário.....	3
Uma condição sistémica resulta em lesão renal e cardíaca simultânea.....	3
2. Síndrome Cardiorenal 1 .....	4
Definição e epidemiologia .....	4
Fatores de risco.....	5
Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial.....	5
Obesidade.....	5
Proteinúria.....	6
Retenção de Solute Urémico .....	6
Anemia .....	6
Caquexia .....	6
Bypass Cardiopulmonar.....	6
Fisiopatologia .....	7
Hipoperfusão Renal .....	7
Pressão Venosa.....	8

Resposta Imunitária .....	9
Stress Oxidativo.....	10
Apoptose .....	10
Outros .....	11
3. Síndrome Cardiorenal 3 .....	12
Definição e epidemiologia da síndrome cardiorenal 3 .....	12
Fisiopatologia .....	12
Excesso de volume .....	13
Hipertensão.....	13
Acidemia .....	13
Hipercaliemia .....	14
Acumulação de toxinas urêmicas .....	14
Efeitos eletrofisiológicos .....	14
Aumento do risco de isquemia .....	15
4. Tratamento da síndrome cardiorenal aguda .....	17
Peso Corporal .....	17
Diuréticos de ansa.....	17
Inotrópicos.....	19
Dopamina em dose baixa.....	20
Vasodilatadores .....	20
Ultrafiltração.....	21
Bloqueadores do SRAA .....	22
Vaptanos, antagonistas da adenosina e outras terapias.....	22
5. Considerações finais .....	24
Bibliografia.....	26

# Lista de Figuras

Figura 1 - Curva dose-resposta de diuréticos (49) .....	18
---	----

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da SCR .....	3
Tabela 2 - Subtipos de SCR tipo 1.....	4
Tabela 3 - Comparação do risco de mortalidade por ICAD associada a complicações (42) .....	14

# Lista de Acrónimos

BNP - Péptido Natriurético tipo B  
DM - Diabetes Mellitus  
EPO - Eritropoietina  
ERO - Espécies reativas de oxigênio  
HTA - Hipertensão Arterial  
IC - Insuficiência Cardíaca  
ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva  
ICAD - Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada  
IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina  
IL - Interleucina  
IMC - Índice de massa corporal  
IRA - Insuficiência Renal Aguda  
IRC - Insuficiência Renal Crônica  
LRA - Lesão Renal Aguda  
PCR - Proteína C Reativa  
SCR - Síndrome Cardiorenal  
SRAA - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona  
TFG - Taxa de Filtração Glomerular  
TNFA - Fator de Necrose Tumoral Alfa

# Introdução

O termo SCR é aplicado à interação bidireccional entre coração e rim. A sua definição tem evoluído com o tempo, mas em 2004 o National Heart, Lung, and Blood Institute definiu-o como a condição na qual a terapêutica para aliviar os sintomas congestivos da IC é limitada por um declínio na função renal, manifestado por uma redução na TFG.

A atual classificação, proposta por Ronco et al, divide a SCR em 5 tipos, 4 primários e 1 secundário. Dos 4 primários, apenas 2 são agudos (tipo 1 e 3), que serão o foco de estudo desta dissertação, onde será dado especial relevo ao tratamento e fisiopatologia.

Na síndrome cardiorenal tipo 1, uma disfunção cardíaca, que muitas vezes corresponde a agudização de patologia crónica, causa uma lesão renal aguda. Podem estar envolvidos mecanismos hemodinâmicos, como a diminuição da perfusão renal ou não hemodinâmicos, como o stress oxidativo que é comum no SCR.

A síndrome cardiorenal tipo 3, ou renocárdico é o inverso do tipo 1, em que a disfunção renal é a patologia primária ou principal. A maioria das vias fisiopatológicas são similares, mas fatores como o desequilíbrio ácido-base e hidroeletrólítico podem ter um papel mais assumido.

O tratamento do SCR agudo tem como base o alívio da descongestão e os diuréticos são, atualmente, o pilar do tratamento. Em casos particulares podem ter lugar outras terapias como os vaptanos ou a dopamina.

# Metodologia

Esta dissertação tem como base a revisão de artigos científicos atuais.

A maioria dos artigos foi pesquisada através do PubMed, sendo preferidos os artigos correspondentes aos anos de 2010 a 2015, escritos em português, inglês ou espanhol. As palavras-chave acima referidas foram cruzadas com tratamento, incidência, agudo, definição, fisiopatologia, tipo 1, tipo 3, entre outros.

Para o tratamento, foram procuradas as informações mais atuais disponíveis. Para a fisiopatologia, os critérios, especialmente a data de publicação do artigo, foram alargados.

Outro método de obtenção de informação usado foi a pesquisa da bibliografia que os artigos científicos selecionados referenciaram.

# 1. Síndrome Cardiorenal

A síndrome cardiorenal foi definida como disfunção simultânea do coração e rim(1). Vários estudos demonstraram que as doenças cardíacas e renais são comuns, assim como a sua coexistência (2). De fato, a insuficiência cardíaca é a causa mais frequente de hospitalização em pessoas com mais de 65 anos(1) e quando associada a patologia renal, o paciente está sujeito a uma morbimortalidade aumentada e um custo de tratamento mais elevado(2).

Não estranha portanto, que tenha sido realizada uma conferência, em Veneza no ano de 2008, para definir e classificar o SCR. Neste encontro foi criada uma divisão em 5 categorias diferentes de SCR, que prevalece até hoje.

Os tipos de síndrome cardiorenal distinguem-se uns dos outros pela sua relação temporal e pela presença ou ausência de doença aguda. Assim, temos 2 síndromes agudas, 2 crônicas e um secundário, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da SCR

Classificação	Definição
SCR1 - Cardiorenal agudo	Falência aguda cardíaca precipita lesão renal.
SCR2 - Cardiorenal crônico	Doença cardíaca crônica que resulta em lesão renal.
SCR3- Renocárdico agudo	Decréscimo agudo da função renal precipita lesão cardíaca.
SCR4 - Renocárdico crônico	Doença renal crônica que resulta em lesão cardíaca.
SCR5- Secundário	Uma condição sistêmica resulta em lesão renal e cardíaca simultânea.

Há que salvaguardar que a classificação é dinâmica e um paciente pode fazer a transição de um subtipo para outro ao longo do curso da doença(3). Esta dissertação irá debruçar-se especificamente sobre a fisiopatologia e tratamento das SCR agudas, 1 e 3.

## 2. Síndrome Cardiorenal 1

### Definição e epidemiologia

A síndrome cardiorenal tipo 1 é caracterizado pelo desenvolvimento de IRA, no contexto de doença cardíaca aguda, mais comumente causada por ICAD(4). De facto, ocorre SCR1 em 25 a 33% dos pacientes admitidos com este diagnóstico(5). Este subtipo representa 20 a 25% dos SCR(6).

Contudo, nem todos os pacientes apresentam SCR1 de novo, podendo tratar-se de agudizações de lesões crónicas. Sendo assim, podemos dividir SCR1 em 4 subtipos.

Tabela 2 - Subtipos de SCR tipo 1

Subtipo:	Situação clínica
1	Lesão cardíaca de novo leva a lesão renal de novo.
2	Lesão cardíaca de novo leva a agudização de DRC.
3	Agudização de doença cardíaca crónica leva a lesão renal de novo.
4	Agudização de doença cardíaca crónica leva a agudização de DRC.

Em aproximadamente 60% dos pacientes que desenvolvem a síndrome existe DRC prévia, o que se revela importante clinicamente, pois, IR é um fator de risco independente para a mortalidade a 1 ano em pacientes com ICAD, inclusivamente em casos de enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST.(7)

Na prática clínica o diagnóstico é habitualmente feito analiticamente por elevação da creatinina sérica, num doente que se apresente com patologia cardíaca agudizada. O valor de creatinina usado para fazer o diagnóstico é controverso. Os vários estudos realizados aplicaram 0.1 a 0.5 mg/dL ou 25 a 50% de aumento da creatinina basal como limar de definição de SCR1 (8).

Dados provenientes da população ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) mostram que a mortalidade intra-hospitalar pode ser estimada usando 3 variáveis: Pressão arterial sistólica, valor de creatinina sérica e nível de ureia sanguínea. Duas destas três estão relacionadas com a função renal (6).

## Fatores de risco

Existem diversos fatores que aumentam o risco de ocorrência de SCR1, estando mais ligados à agudização de patologia crónica, onde são comuns, que às situações de novo. Como seria de esperar os fatores de risco clássicos das doenças cardiovasculares também marcam presença.

### Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial

A maioria dos casos de SCR1 tem patologia cardíaca ou renal anterior. Estes últimos têm como fatores etiológicos mais comuns HTA ou DM tipo 2(9).

Um controlo deficiente da pressão arterial resulta num ritmo acelerado de perda de nefrónios e da redução da taxa de filtração glomerular (TFG). Paralelamente, a DM também provoca disfunção glomerular, com perda das unidades funcionais de filtração (4).

### Obesidade

Os adipócitos secretam citoquinas, como IL-6 e TNFA que foram implicadas na via patofisiológica da doença renal e cardíaca. Sabemos igualmente que o número de adipócitos pode aumentar até dez vezes, em número e dimensão, no contexto de obesidade.

O IMC, score usado em Portugal como medição do estado adiposo do paciente, foi associado com anomalias na ecocardiografia, como dilatação auricular e ventricular, hipertrofia ventricular e relaxamento miocárdico difícil(10). Valores entre 25 e 29.9 correspondem a excesso de peso e um score superior a 30 indica obesidade. Atualmente, nos Estados Unidos da América 65% da população tem excesso de peso ou obesidade. Mundialmente, há mais de mil milhões de pessoas com excesso de peso e 475 milhões são obesos, apresentando tendência crescente. (11)

Um paciente que se apresente com síndrome metabólico, ao qual a obesidade está intimamente ligada, sem DM franca, apresenta um risco de SCR1 3 a 7 vezes maior(12). Uma meta-análise de 21 estudos demonstrou que pacientes com SCR tipo 1 e síndrome metabólico têm risco de morte por doença cardiovascular aumentado.(11) Pelo que podemos depreender que a obesidade é um fator de risco importante, tanto para a incidência como para a mortalidade.

## Proteinúria

Danos provocados no podócito, endotélio e mesangio levam a um aumento da quantidade de albumina presente no espaço de Bowman, que, por sua vez, implica uma maior carga de trabalho para as células do túbulo proximal, encarregues da sua reabsorção. Foi sugerido que este fenómeno estivesse associado à apoptose das células tubulares renais e à progressão da DRC.(4)

## Retenção de Solute Urémico

Foi demonstrado que a uremia leva a uma disfunção da contratilidade do miócito, ao dificultar o movimento intracelular do cálcio. Para além disso, a uremia tem um efeito direto na fibrose cardíaca, aumentando o ritmo desta, contribuindo para um remodelamento miocárdico adverso, após EAM (4).

## Anemia

A anemia é comum na insuficiência cardíaca e está associada a aumento da mortalidade, morbidade e pioria da função renal.(4)

## Caquexia

Na presença de caquexia e sarcopenia é mais provável ocorrer uma doença renal e cardíaca simultânea(4), permitindo-nos concluir que em ambos os extremos nutricionais há risco aumentado de SCR.

## Bypass Cardiopulmonar

Aproximadamente 30% dos pacientes que realizaram cirurgia recorrendo a bypass cardiopulmonar desenvolveram IRA. Neste panorama, SCR1 aumenta a mortalidade, independentemente da disponibilidade de dialise, 3 a 4 vezes(13).

## Fisiopatologia

A performance cardíaca e a função renal estão intimamente ligadas, e a comunicação entre os dois órgãos realiza-se por uma série de vias, incluindo perfusão, pressão de enchimento vascular e atividade neurohormonal (14). Muitas destes mecanismos ainda não foram completamente estudados. Trata-se, portanto, de uma síndrome multifatorial e complexa, sendo que um dos problemas levantados à investigação é a variedade da contribuição de cada um deles para o declínio da função renal, que parece ser diferente de doente para doente.

A apresentação também pode ser muito variada, sendo que qualquer uma das classes de IC pode causar agravamento da função renal. As 4 classes de insuficiência cardíaca são edema pulmonar hipertensivo com função sistólica do ventrículo esquerdo normal, ICAD, choque cardiogénico e insuficiência predominantemente direita (13).

### Hipoperfusão Renal

Tradicionalmente, a hipoperfusão renal devida a baixo débito cardíaco era considerada o fator impulsionador do SCR1. Numa situação típica de ICAD pode ocorrer redistribuição de volume e diminuição do débito cardíaco, sendo que ambas levam à diminuição da perfusão renal (1).

Subsequentemente, vários mecanismos compensatórios são ativos, numa tentativa de preservar a perfusão renal e manter a TFG. Então, podemos observar estimulação do sistema nervoso simpático, ativação do SRAA e secreção de vasopressina. Estas respostas a curto prazo aumentam a reabsorção de sódio e água, ajudando a manter o equilíbrio hemodinâmico(15).

Contudo, este tipo de respostas é deletéria a longo prazo, culminando em remodelamento ventricular e promovendo fibrose e apoptose, tanto cardíaca como renal. A hipoperfusão persistente também pode conduzir a isquemia do parênquima e córtex renais, que pode, por si só, comprometer a função renal(15).

Atualmente, as evidências apontam que o baixo débito cardíaco não é o principal determinante do declínio da função renal em pacientes com ICAD (15). De facto, o ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) revela que 50% dos pacientes admitidos no hospital têm uma pressão arterial sistólica superior a 140 mm/Hg e apenas 2% se apresentam com pressão arterial sistólica inferior a 90 mm/Hg. É provável que a alta prevalência de hipertensão seja o reflexo dos mecanismos compensatórios supracitados (4).

A subida da tensão arterial, também, tem as suas consequências, podendo levar a congestão pulmonar. Um ventrículo esquerdo disfuncional é particularmente sensível a alterações da pós-carga e a subida da pressão arterial pode elevar abruptamente as pressões de enchimento ventricular, causando congestão pulmonar, independente do volume intravascular (4). De facto, a IRA parece ser mais severa nos pacientes com diminuição da fração de ejeção (13).

Podemos, assim, concluir que as interações entre o coração e o rim não podem ser explicadas unicamente pela relação entre pressão e volume, algo reforçado por muitos pacientes hipotensos não apresentarem diminuição da função renal e por não haver melhoria de prognóstico quando é aumentado o débito cardíaco a um doente que se apresenta com este reduzido (16).

Contudo, como já vimos, a contribuição de cada um dos fatores parece variar de caso para caso e nos pacientes em choque cardiogénico a incidência de SCR1 é superior a 70% (13), o que parece demonstrar que a hipoperfusão renal pode ser o fator determinante num grupo seletivo de pacientes.

A pressão de perfusão renal pode ser estimada pela subtração da pressão venosa à pressão arterial média. Sendo assim, podemos concluir que a perfusão renal pode ser negativamente impactada por uma descida da pressão arterial, mas também por uma elevação da pressão venosa. Isto também explica como pode a diminuição de volume e a vasodilatação (parte do tratamento do SCR) melhorar o débito urinário e aumentar o fluxo sanguíneo renal (17).

## Pressão Venosa

Um dos fatores que se provou, há várias décadas, ser relevante para a diminuição da TFG e do fluxo sanguíneo renal é o aumento da pressão venosa central (18). Um estudo de 2007 conclui, inclusivamente, que há uma maior associação da pressão venosa central com a redução da função renal do que com esta e a pressão arterial sistólica (19).

Os mecanismos teorizados para esta associação são o aumento da pressão da veia renal, o que causa uma redução no gradiente de pressão glomerular, reduzindo, desta forma, a TFG, e a elevação resultante da pressão do interstício renal, que pode levar a compressão tubular e hipóxia do parênquima (19, 20).

O aumento da pressão da veia renal parece ocorrer por transmissão da congestão venosa. A resposta fisiológica normal à subida da pressão auricular, causada pela congestão, é supressão da secreção de vasopressina, diminuição do tónus simpático renal e aumento da libertação de péptido natriurético. Mas, no contexto de insuficiência cardíaca, estes reflexos aurículo-

renais sobrepõe-se à resposta neurohormonal. A consequência é a persistência da retenção de água e sódio, apesar da pressão auricular aumentada. A transmissão da congestão venosa à veia renal vai resultar num decréscimo da TFG (13).

Num estudo com 145 pacientes, foi demonstrado que a função renal diminuía menos frequentemente quando a pressão venosa central era inferior a 8cm. Porém, outros estudos não foram capazes de replicar estes resultados(16).

Uma pressão intra-abdominal mais elevada também foi associada a pior função renal na insuficiência cardíaca e, num estudo, os pacientes melhoraram após a redução da pressão por diurese(16).

## Resposta Imunitária

O sistema imunitário é vital na defesa do hospedeiro contra agentes potencialmente lesivos e na tolerância a outros antigénios. A desregulação da resposta imunitária pode despoletar inflamação e distúrbios do sistema inato e adaptativo (21). Recentemente, foi sublinhada a importância desta resposta na interação que ocorre entre o coração e o rim.

Os iniciadores propostos da resposta inata incluem a ativação de toll-like receptors e a ativação de espécies reativas de oxigénio (ERO) e azoto(22). A inflamação que se gera estimula a expressão de moléculas de adesão às células endoteliais renais, o que por sua vez, provoca a deposição de complexos imunes e o aumento da rigidez vascular(23).

Este processo começa quando há contacto direto entre as células do endotélio renal e os agentes danosos. A perda da integridade endotelial aumenta a permeabilidade vascular e facilita a infiltração leucocitária, assim como a inflamação do parênquima renal(23).

Os monócitos tem um papel importante na coordenação da via inflamatória e na patogénese da insuficiência cardíaca, partindo deles grande parte do processo de reparação que foi descrito em cima. Ainda não está claro se a sua ação é benéfica ou prejudicial, mas sabemos que os monócitos ativados e os macrófagos são a principal fonte de citocinas responsáveis pelos mecanismos de inflamação cardíaca (23).

Sumariamente, no contexto de ICAD, pode ocorrer desregulação imune, que, para além de danificar os miócitos, aumenta o nível de citocinas circulantes que podem provocar lesão a outros órgãos, neste caso, IRA.

## Stress Oxidativo

O stress oxidativo está comumente envolvido na disfunção celular, dano tecidual e falência orgânica. Esta via provoca lesão em muitos cenários clínicos que envolvem isquemia e reperfusão, como transplantes, choque hemorrágico, enfarte agudo do miocárdio, entre outros (24).

Num cenário de lesão renal e cardíaca, ambos os órgãos se tornam mais vulneráveis à perda de controle sobre as funções oxidativas normais. Isto acarreta a subida dos níveis de espécies reativas de oxigênio e hidrogênio(25).

O SRAA, ativa a oxidase NADPH, por intermédio da angiotensina II. Como consequência são formadas espécies reativas de oxigênio (ERO). Isto implica que no SCR existe um desequilíbrio entre ERO e óxido nítrico (ON)(26).

Níveis normais de ERO são necessários para a função celular normal, contudo níveis elevados são deletérios. Estes efeitos são potencialmente reversíveis, contudo à medida que o SCR progride o stress oxidativo tende a ser cada vez mais amplificado(25).

Em última instância, a perda do equilíbrio oxidativo resulta na ativação e produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-1, PCR e FNTA (27).

Atualmente, ainda não está completamente clara a interação entre a resposta imune e o stress oxidativo. Uma melhor compreensão sobre os dois é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, que permitam aumentar a sobrevivência e melhorar o prognóstico dos pacientes com SCR(25).

## Apoptose

A apoptose é o mecanismo controlado e fisiológico de regulação da população celular. É a morte celular programada, regulada por um padrão de desenvolvimento pré-natal e de envelhecimento (28). Para além desta morte pré-determinada, a apoptose também pode ocorrer como um mecanismo de defesa do hospedeiro (29) e uma desregulação da apoptose pode afetar negativamente a defesa do hospedeiro (28).

Existem vários estímulos que levam à apoptose mas nem todas as células morrem em resposta ao mesmo nível de estimulação (30). A perda sustentada de células cardíacas por apoptose pode induzir disfunção cardíaca e levar, em última instância, a insuficiência deste órgão (23).

As caspases, enzimas da cascata apoptótica, também parecem ter efeitos diretos na contratilidade e remodelação dos miócitos cardíacos, clivando proteínas contráteis e promovendo disfunção sistólica(23).

Recentemente foi demonstrado que o plasma de pacientes com SCR1 induzia apoptose em monócitos com ativação da cascata das caspases e que os níveis de IL-6 e IL-18 eram significativamente mais elevados nos pacientes com SCR1, quando comparados aos controles saudáveis (23).

## Outros

Os níveis de Proteína C-reativa, um reagente de fase aguda, encontram-se elevados nos estadios terminais da insuficiência renal. Até ao momento, continua sem estar claro se esta proteína tem um papel etiológico no SCR1 ou se esta elevação representa apenas o estado inflamatório(13, 24).

# 3. Síndrome Cardiorenal 3

## Definição e epidemiologia da síndrome cardiorenal 3

Na síndrome cardiorenal tipo 3 (síndrome renocárdico agudo), a sequência temporal de eventos encontra-se invertida em relação ao tipo 1, sendo esta distinção, na maioria dos casos, a principal determinante da classificação do SCR. No entanto, a patologia predominante, pode também ajudar a determinar o tipo correto.(4)

Existem muitas semelhanças entre os dois tipos de SCR agudo, partilhando entre si grande parte da fisiopatologia e do tratamento, sendo muitas vezes a distinção entre os dois meramente académica. O SCR3 encontra-se menos estudado do que o SCR1 e há um défice marcante de dados epidemiológicos sobre ele (31).

No SCR3 um agravamento da função renal leva a disfunção cardíaca, que se pode manifestar na forma de ICAD, EAM, edema pulmonar ou arritmia (2). A etiologia da lesão renal pode ser primária (glomerulonefrite aguda) ou secundária (nefropatia de contraste), mas em qualquer dos casos está associada a mortalidade aumentada (32).

Num estudo observacional, realizado de Novembro de 2011 a Maio de 2012, que considerou lesão renal aguda um aumento da creatinina sérica superior a 0.3 mg/dl ou um aumento de 1.5 vezes em relação ao valor basal 29% dos pacientes admitidos com LRA desenvolveu SCR3. A causa mais comum de LRA foi gastroenterite aguda (46%) e a manifestação cardíaca mais prevalente foi o edema pulmonar (56%). Neste estudo, os pacientes que desenvolveram síndrome renocárdico agudo precisaram de hemodiálise em 43% dos casos, comparados com os 9% do que tiveram apenas agravamento da função renal (33).

As etiologias mais comuns nas unidades de cuidados intensivos são sépsis (50%), cirurgia, baixo débito cardíaco, medicação e hipovolémia (34). Nestas unidades a LRA afeta até 70% dos doentes, com mortalidade de 50 a 80% (35).

Não há dados claros em relação aos fatores de risco mais relevantes para o SCR3, mas sabe-se que existem grandes variações na suscetibilidade em diferentes populações (31).

## Fisiopatologia

A fisiopatologia do SCR3 tem sido dividida em fatores diretos e indiretos. Os fatores diretos, apelidados da conexão cardiorenal, correspondem, na sua maioria, aos acima falados para o SCR1. Sumariamente, a resposta imunitária, o stress oxidativo e a apoptose dos miócitos têm

igualmente um papel relevante neste subtipo. Para evitar repetições nesta secção iremos abordar apenas os fatores indiretos.

## Excesso de volume

A acumulação de líquido está associada a prognósticos menos favoráveis nos pacientes gravemente doentes (36).

É provável que o excesso de volume cause lesão renal através da congestão venosa e aumento da tensão intra-abdominal. Por sua vez, o impacte cardíaco pode traduzir-se por redução da performance cardíaca, predisposição para arritmias ventriculares e estimulação do remodelamento ventricular e da fibrose do miocárdio (31).

## Hipertensão

Consoante a etiologia do SCR3, os pacientes podem apresentar-se com hipotensão (cirurgia, choque cardiogénico, sépsis) ou hipertensão. É importante perceber que a consequência natural do SCR3 é a hipertensão e, que a presença de hipotensão se deve, com toda a probabilidade, à etiologia específica(37).

O excesso de volume causa aumento da pré-carga, num paciente que terá pós-carga igualmente elevada, devido à ativação do sistema nervoso simpático e do SRAA. Em pacientes mais suscetíveis este mecanismo pode contribuir para o aparecimento de isquémia miocárdica e arritmias (37).

## Acidemia

A acidose metabólica é uma complicação comum da LRA. A acumulação de iões hidrogénio, com a resultante descida do pH sérico, pode alterar a estrutura proteica e diminuir a contratilidade do miocárdio, devido a alterações na expressão do recetor beta adrenérgico e da redução da sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio (38).

As alterações ao recetor beta adrenérgico resultam na diminuição do efeito do SNS. Em pH normal, desenvolve-se uma força maior por aumento da concentração de noradrenalina do que em acidose. Desta forma, podemos afirmar que há um desvio para a direita da curva de resposta à noradrenalina (38).

## Hipercaliemia

A eliminação do potássio corporal cabe, predominantemente, ao rim. Em situações de LRA é um dos eletrólitos acumulados, sendo também um dos mais críticos, já que a hipercaliemia representa claro risco de vida, com complicações cardíacas, como arritmias, que podem ser fatais (39).

A presença de hipercaliemia é uma indicação absoluta para o início da terapia de substituição renal (39). Uma das consequências comuns desta opção terapêutica é a hipofosfatemia que diminui a performance miocárdica (40).

## Acumulação de toxinas urêmicas

Foram identificadas mais de 100 toxinas urêmicas distintas (41). A uremia pode provocar pericardite, através de fatores de depressão miocárdica (31).

## Efeitos eletrofisiológicos

O desequilíbrio eletrolítico que ocorre na LRA torna o ritmo cardíaco mais suscetível a alterações. Os íons sódio, potássio, cálcio e cloro ao passarem por canais iônicos produzem um sinal elétrico que leva à contração do miocárdio (31).

Hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais comum, nos pacientes hospitalizados, e aparece frequentemente na ICAD. Vários estudos demonstraram que o aparecimento de hiponatremia está associado a aumento da mortalidade e é um preditor de hospitalizações repetidas, por descompensações cardíacas. Um estudo comparou a mortalidade de pacientes com ICAD, com e sem complicações. Os seus resultados estão descritos na tabela 3 (42).

Tabela 3 - Comparação do risco de mortalidade por ICAD associada a complicações (42)

Complicações num paciente com ICAD	Risco de mortalidade
Sem Hiponatremia nem LRA (referência)	1.00
Com Hiponatremia, sem LRA	1.46
Com LRA, sem Hiponatremia	1.72
Com LRA e Hiponatremia	2.48

Outro dado relevante que este estudo revelou, sobre a hiponatremia, é que a presença desta é um preditor da LRA e de desenvolvimento do SCR. No SCR agudo, a hipernatremia é um quadro raro, já que estes pacientes se apresentam hipervolêmicos, mas o excesso de volume

é mais significativo que o excesso de sódio. Logo, hiponatremia hipervolémica é um sinal de congestão (42).

O potássio tem um papel vital na corrente elétrica cardíaca e pequenas mudanças na proporção de potássio intra para extracelular afetam o potencial de membrana. Quando existe hipercalemia o potencial de repouso da membrana de aurículas e ventrículos diminui, ao aumentar a atividade do canal de potássio, provocando uma repolarização mais rápida. É esta alteração que leva às ondas T espiculadas no ECG, um sinal sugestivo de hipercalemia e que é geralmente a primeira alteração eletrocardiográfica a aparecer (31).

Hipercalemia muito severa aumenta o risco de assistolia, que pode ser precedida por um padrão de ondas sinusoidais onde os complexos QRS de baixa amplitude se fundem com as ondas T, como mostra um caso clínico relatado no Hospital de Santa Maria, em Lisboa (43).

O íon cálcio é um dos reguladores da contração e relaxamento miocárdico e a sua alteração pode provocar disfunção sistólica e diastólica. Na LRA, pode haver hipercalemia. Esta pode ser detetada por um encurtamento do intervalo QT, já que o excesso de cálcio reduz a duração do potencial de ação ventricular (31).

## **Aumento do risco de isquémia**

O coração em repouso extrai aproximadamente 75% do oxigénio que lhe é entregue pela circulação coronária. Ou seja, a reserva é diminuta, especialmente em casos de aumento do consumo. Para contrabalançar isto, a circulação coronária é capaz de autorregulação, para que em caso da necessidade o fluxo sanguíneo possa aumentar. Sem estes mecanismos, uma elevação do consumo de oxigénio pelo miocárdio resultaria em hipotensão, diminuição do débito cardíaco e, possivelmente morte (44).

Na presença de LRA, vários mecanismos contribuem para um risco de isquemia do miocárdio mais elevado. À semelhança do que acontece no SCR1, também a LRA leva à ativação do SRAA e do SNS. Este último causa vasoconstrição, associada a aumento da demanda de oxigénio do miocárdio, que pode levar à isquemia(31).

Já foi demonstrado que os vasos coronários têm uma resposta marcadamente diminuída aos vasodilatadores. Existem várias teorias, mas uma das possíveis explicações é a maior taxa de degradação de NO, causada pelo stress oxidativo (produção aumentada de espécies reativas de oxigénio) que se apresenta nestes casos(44).

Em suma, existe uma menor capacidade de autorregulação por parte da circulação coronária no SCR, em pacientes que, muitas vezes, já são suscetíveis à lesão isquêmica de base, num estado de aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio.

## 4. Tratamento da síndrome cardiorenal aguda

### Peso Corporal

O peso corporal é o indicador mais importante, no tratamento do SCR. É necessária vigilância hemodinâmica constante. Como medidas gerais recomenda-se uma ingestão de sal inferior a dois gramas e menos de 1500 ml de fluidos diários. Caso se desenvolva hiponatremia este valor deve ser reduzido para menos de 1000 ml (45).

### Diuréticos de ansa

A retenção de fluidos e a congestão são responsáveis por 90% das hospitalizações por insuficiência cardíaca e uma congestão mais severa está associada a pior prognóstico. Com estes dados é fácil perceber porque o uso de diuréticos é considerado de primeira linha no tratamento de ICAD(46).

Os diuréticos de ansa atuam ao inibir diretamente o co-transportador Na-K-2Cl, um mecanismo vital na reabsorção de cloreto de sódio pela mácula densa. Provocam assim uma diurese maioritariamente salina. Apesar disso, resistência aos diuréticos é comum nos pacientes com SCR agudo. Esta resistência, definida como diminuição ou ausência de resposta à administração de diurético, previamente à resolução da congestão, surge em 20 a 30 % dos casos de IC. Esta resistência pode ser parcialmente explicada por os aniões urémicos dificultarem que seja atingida a concentração crítica de diuréticos de ansa, no ramo ascendente espesso de Henle (47, 48).

Quando surge resistência à furosemida pode-se simplesmente aumentar a dosagem, contudo a adição de albumina pobre em sal em associação à furosemida provou ser eficaz na elevação da excreção urinária de sódio. O complexo furosemida-albumina, que é formado, aumenta a entrega deste agente ao rim, ao permanecer mais tempo no espaço vascular (48). Apesar destas medidas, a presença de resistência aos diuréticos continua a ser um indicador de mau prognóstico (6).

Uma questão pertinente, no que toca ao uso de diuréticos, é a concentração crítica acima falada. Os diuréticos possuem uma curva dose-resposta atípica (ver figura 1). De facto, até um ponto de concentração, estes têm muito pouco efeito na natriurese. O ponto em que começa a ocorrer natriurese corresponde à concentração crítica, a partir da qual há um aumento abrupto da resposta. Este ponto de concentração crítica varia de doente para

doente e pode ser dinâmico, aumentando a dose necessária para o atingir quando se desenvolve resistência aos diuréticos. Isto revela-se importante na prática clínica porque um paciente que não responde a 20 mg de furosemida pode simplesmente não estar a atingir a concentração crítica necessária. Por esta razão, a atitude terapêutica mais correta é duplicar a dose para em vez de administrar 20 mg duas vezes ao dia (6, 49).

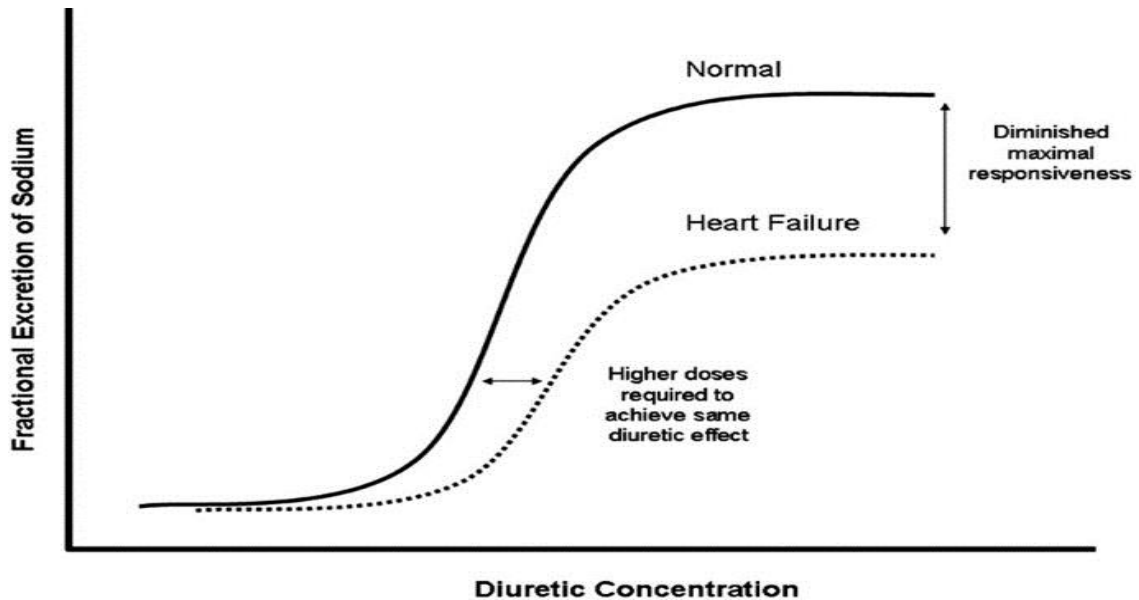


Figura 1 - Curva dose-resposta de diuréticos (50)

As tiazidas poderiam ser consideradas, mas a sua potência é 2 a 5 vezes inferior à dos diuréticos de ansa, sendo que os primeiros aumentam a excreção de sódio em 5 a 10 % e os últimos conseguem 20 a 25% de aumento. Este diferencial faz com que a furosemida seja o diurético mais comumente utilizado no tratamento de estados congestivos (48).

Tanto os diuréticos de ansa, como os tiazídicos são muito rápidos a atuar, aliviando os sintomas a curto prazo. O seu efeito natriurético pode ser sentido em aproximadamente 20 minutos após administração intravenosa (6).

A hidroclorotiazida aumenta o risco de agudização, em doentes com patologia renal crónica, particularmente em situações de stress hemodinâmico, como tal, nesses doentes deve ser evitada ou usada com muita cautela (51).

Apesar do seu uso generalizado, não há certezas em relação às doses adequadas e ao perfil de segurança. De facto, o uso de diuréticos tem uma recomendação classe I, com um nível de evidência baseado apenas num estudo (the DOSE trial) (52).

Estes agentes podem resolver a congestão, porém, pioram a perfusão renal e amplificam a ativação do SRAA e do estímulo simpático. Esta ativação deve-se, em grande parte, ao

aumento da secreção de renina, pela mácula densa, causado pela diminuição da reabsorção de sódio acima descrita (53, 54). No entanto, o uso de diuréticos mais cedo diminui a mortalidade por ICAD grave (55).

Estudos recentes concluíram que doses mais altas de diuréticos são mais eficazes a aliviar a congestão e, apesar da degradação temporária da função renal, parece não haver consequências a longo prazo (52).

Contudo, existe uma relação documentada entre o aumento da dose de diuréticos e a mortalidade. Felker et al demonstrou que doses mais altas de furosemida, em infusão, levaram a que mais pacientes desenvolvessem LRA (aqui definida como aumento da creatinina sérica superior a 0.3 mg/dL), sem melhorias na mortalidade (50).

Estes relatos têm, no entanto, um fator de confundimento, já que os pacientes com doença mais grave geralmente recebem doses maiores de diuréticos. Testani et al, analisaram a relação da eficiência de diuréticos com a sobrevivência e concluíram que esta é um indicador de prognóstico mais fiável que a dose de diurético utilizado (56).

Um estudo realizado em Coimbra concluiu igualmente que o uso de diuréticos em infusão, comparado com o uso em bolus, teve mortalidade intra-hospitalar e creatinina, à alta, semelhantes. No entanto, os especialistas preferiram o uso de diuréticos em infusão nos pacientes com maior severidade(46).

Uma complicação que pode surgir é a hipovolémia induzida por diuréticos, que pode agravar a insuficiência pré-renal. Para diminuir a sua ocorrência é preferível optar por uma diurese gradual, ao invés de uma imediata e agressiva (57).

Podemos concluir que o uso de diuréticos é maioritariamente empírico, atualmente. Os seus efeitos prejudiciais são mais evidentes nos pacientes com IR e congestão venosa, mas quando existe congestão severa, mesmo na presença de IR, estão associados a melhor prognóstico e também a melhor função renal à alta (58).

No futuro, será necessário realizar estudos controlados que avaliem a estratégia, de diuréticos, adequada no SCR.

## Inotrópicos

O uso de inotrópicos intravenosos, como a dobutamina está convencionado para o tratamento de pacientes selecionados com ICAD, especialmente aqueles que se apresentam com choque cardiogénico (59).

O seu uso mais consensual é em pacientes que tenham perfusão severamente reduzida, por diminuição do débito cardíaco grave. No entanto, devem ser dados apenas a curto prazo e com vigilância apertada, dado o risco muito aumentado para o surgimento de arritmias(60).

## Dopamina em dose baixa

A dopamina pode melhorar a função renal em pacientes com IC grave, ao aumentar o fluxo sanguíneo renal, em doses de 2 a 10 mcg/kg/min, nestes pacientes e, possivelmente, reduzir a pressão venosa, dois dos principais mecanismos fisiopatológicos que resultam no SCR(61, 62). Para além disto, a dopamina também bloqueia parcialmente os efeitos da norepinefrina e aldosterona (62).

Um ensaio clínico realizado em 2009, comparou o uso da associação de baixas doses de furosemida com dopamina contra o uso de furosemida isolada em altas doses e os seus resultados não mostraram qualquer diferença no débito urinário ou no score de dispneia. No entanto, os pacientes tratados com esta combinação farmacológica tiveram menos hipocaliemia e a função renal às 24 horas foi melhor (60).

Outro estudo demonstrou que a degradação da função renal ocorria mais frequentemente em pacientes que tomaram altas doses de furosemida, do que nos que fizeram uma associação de baixa dose de furosemida e baixas doses de dopamina. No entanto, em 2013, o estudo ROSE não conseguiu provar a superioridade do tratamento com dopamina, já que não houve diferença no volume de urina cumulativo às 72 horas entre placebo e dopamina em baixas doses e aos 180 dias também não houve diferenças na mortalidade (61).

O estudo ROSE, afigura-se relevante, pois contraria os resultados de estudos mais pequenos. Estas diferenças podem ser explicadas por o ROSE ser o primeiro a avaliar o SCR, ao invés de insuficiência cardíaca aguda, por não ter havido diferenças na dose de diuréticos aplicados aos pacientes com e sem dopamina e também o facto de a dopamina ter sido aplicada apenas em “dose específica renal”.

## Vasodilatadores

Em teoria, os vasodilatadores poderiam ter um papel no tratamento do SCR, visto que o seu uso diminui a pressão de enchimento ventricular, a pressão venosa central e o consumo de oxigénio pelo miocárdio (6).

No entanto, vasodilatadores, como nitroglicerina e nitroprussiato não mostraram melhorias na congestão, e a taxa de degradação da função renal foi significativamente mais elevada quando estes foram usados em combinação com diuréticos, em relação ao uso de diurético isolado, pelo que não parecem ter lugar na terapêutica do SCR agudo (63).

Especialmente em casos de pacientes polimedicados é necessário verificar se estes fármacos pertencem à medicação habitual, uma vez que, na presença de disfunção sistólica diminuem a pré-carga em excesso e causam hipotensão, assim como diminuição da perfusão renal (6).

Um vasodilatador que mostra alguma promessa é o Nesiritide. Trata-se de um péptido natriurético tipo B sintético. Este é produzido pelo miocárdio em resposta à tensão das paredes. Os seus efeitos são aumento da excreção urinário de sódio, vasodilatação arterial e venosa e supressão do SRAA (64).

A resposta natriurética que o BNP induz em pessoas saudáveis não é tão eficaz em pacientes com insuficiência cardíaca severa. Porém, ao diminuir a pré-carga e a pós-carga, aumenta o débito cardíaco, evitando o uso de inotrópicos(64).

Foram realizados vários estudos sobre o uso de nesiritide em doentes com SCR. Os seus efeitos a nível renal foram controversos, com alguns estudos a relatarem ligeiras melhorias, enquanto noutros não teve qualquer efeito positivo. Porém, parece melhorar a dispneia em mais de 80% dos casos. Apesar de ainda não haver dados suficientes para justificar o seu uso por rotina, o uso de baixas doses de nesiritide pode ser considerado na abordagem a estes pacientes (6).

## Ultrafiltração

Ultrafiltração refere-se ao processo de remoção de fluido venoso, via filtração através de uma membrana semipermeável. Uma vantagem em relação aos diuréticos é a manutenção do equilíbrio eletrolítico, visto só remover líquido isotónico.

Vários estudos compararam o uso da ultrafiltração isolada com o uso de diuréticos isolados. O UNLOAD trial não encontrou diferenças relevantes entre os dois (65). Posteriormente, Bart et al tentou comprovar a eficácia e segurança da ultrafiltração, mas às 96h de tratamento os pacientes sujeitos a esta terapia tiveram níveis de creatinina sérica mais elevados, apesar do efeito na perda de peso ser semelhante (66).

Uma nota importante acerca da utilização desta modalidade terapêutica é que os diuréticos devem ser descontinuados nos dias em que o paciente realiza ultrafiltração, já que o uso concomitante resulta em desequilíbrios eletrolíticos mais frequentes (67). Quando comparado

com o tratamento médico, a ultrafiltração é mais dispendiosa, implica acesso venoso e uma vigilância mais apertada (68).

As evidências atuais apontam, desta forma, para que a ultrafiltração não seja considerada terapêutica de primeira linha. De acordo com a American Heart Association, a ultrafiltração é uma alternativa razoável para pacientes resistentes ao tratamento médico, que apresentem congestão refratária ao tratamento com diuréticos (69). O modo mais utilizado é a ultrafiltração convencional por acesso venoso central (68).

## Bloqueadores do SRAA

O uso de IECA ou ARA faz parte da estratégia terapêutica da insuficiência cardíaca, particularmente com disfunção sistólica, estando associados a melhorias sintomáticas, menos hospitalizações por IC e maior sobrevida (70).

Apesar destes benefícios, a terapia com estes fármacos não está associada a melhoria da função renal. De facto, apenas uma minoria dos pacientes apresenta aumento da TFG, com a maioria a revelar uma redução modesta. Assim, podemos concluir que, apesar do seu papel proeminente no SCR crónico, o seu uso, em fase aguda, é desaconselhado (71).

## Vaptanos, antagonistas da adenosina e outras terapias

A arginina vasopressina ou hormona antidiurética é secretada pela hipófise posterior em resposta a hiperosmolaridade ou depleção de volume. Um dos seus efeitos é mediado pelos receptores V2, localizados no ducto colector, que levam à expressão de aquaporinas na membrana. Estas possibilitam a reabsorção de água numa região do nefrónio que é impermeável, na ausência deste estímulo (72).

Os vaptanos são antagonistas seletivos do recetor 2 da vasopressina. Estes fármacos provocam uma diurese aquosa, que contrasta com a diurese salina dos diuréticos convencionais (73). Esta diferença justifica que os vaptanos sejam utilizados no tratamento da hiponatrémia (72).

O EVEREST Outcome trial avaliou a eficácia do Tolvaptano no prognóstico cardiovascular e na descongestão de pacientes com ICAD. Neste estudo, o Tolvaptano não teve qualquer efeito na mortalidade ou na hospitalização por IC. No entanto, foram notórios benefícios ao nível do débito urinário e consequentemente, redução da dispneia e do edema, e um aumento do sódio sérico. Também estatisticamente significativo foi um ligeiro aumento de creatinina sérica, nos pacientes tratados com o Tolvaptano, em relação ao grupo tratado com placebo. Este aumento parece, ainda assim, ser clinicamente irrelevante (73).

Atualmente, as guidelines ainda não recomendam o uso de tolvaptano no SCR.

Recentemente foi descoberto que a adenosina pode ter um papel na fisiopatologia do SCR. Este nucleosídeo é libertado pelos rins, quando em stress e liga-se a recetores nas arteríolas aferentes, induzindo a sua vasoconstrição e aumentando a retenção de água e sódio (74).

No SCR tratado com diuréticos, o efeito da adenosina é amplificado, pois estes aumentam a quantidade de sódio que chega aos túbulos distais, um estímulo potente para a libertação de adenosina. De facto, quando se utilizam estes medicamentos, a adenosina provoca vasoconstrição arteriolar aferente relevante, diminuindo o fluxo sanguíneo renal e reduzindo a TFG (74).

Os antagonistas do recetor 1 da adenosina mostraram potenciais benefícios no SCR, mas não foram rigorosamente testados e, por essa razão, não podem, para já, ser recomendados (47).

## 5. Considerações finais

A síndrome cardiorenal é uma entidade complexa e multifacetada e, conseqüentemente, difícil de tratar. Em cada caso, é necessário compreender o panorama geral do doente, os seus fatores de risco, as suas outras comorbilidades, a etiologia, entre outros. Exatamente por isto é importante saber reconhecer a SCR, saber ligar a causa às complicações mais prováveis e, desta forma, dar o melhor cuidado possível ao paciente.

Para o futuro, será necessário ter uma melhor noção da epidemiologia da síndrome cardiorenal, em especial da síndrome renocárdica aguda, que precisa ser melhor definida e separar-se mais claramente do SCR1.

No que toca ao tratamento, existem várias opções terapêuticas a ser exploradas atualmente. À medida que a fisiopatologia das interações cardiorenais deixa de ser um mistério, novos tratamentos mais dirigidos e seguros podem surgir e, assim, melhorar o prognóstico daqueles que padecem desta síndrome.

Num horizonte mais próximo, era vital definir guidelines sobre o uso de diuréticos e das associações que devem ser usadas, no tratamento do SCR. Tratando-se de uma patologia comum a nível hospitalar e de incidência crescente justifica-se que sejam realizados estudos que determinem exatamente as doses e o modo de administração, consoante a gravidade do quadro clínico.

Outro fator que poderia beneficiar o futuro panorama do SCR é a clarificação de critérios para o diagnóstico de síndrome cardiorenal. A padronização analítica permitiria aos futuros estudos terem amostras com gravidade semelhante, evitando, igualmente fatores de enviesamento na escolha das amostras.



# Bibliografía

1. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015.
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.
3. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1406-16.
4. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1031-42.
5. Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, Shirakabe A, Tomita K, et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(1):32-7.
6. Koniari K, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Parissis J. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol*. 2010;2011:194910.
7. McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol*. 2011;2011:762590.
8. Cruz DN. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(1):56-66.
9. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4 Suppl 2):S38-45.
10. Movahed MR, Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement, E/A reversal and left ventricular hypertrophy. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(2):89-91.
11. Forte V, Pandey A, Abdelmessih R, Forte G, Whaley-Connell A, Sowers JR, et al. Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome, and Risk for Cancer. *Cardiorenal Med*. 2012;2(2):143-62.
12. Glance LG, Wissler R, Mukamel DB, Li Y, Diachun CA, Salloum R, et al. Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(4):859-72.
13. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, McCullough PA. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):18-25.
14. Viswanathan G, Gilbert S. The cardiorenal syndrome: making the connection. *Int J Nephrol*. 2011;2011:283137.

15. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*. 2010;121(23):2592-600.
16. Sarnak MJ. A patient with heart failure and worsening kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1790-8.
17. Liu PP. Cardiorenal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective. *Can J Cardiol*. 2008;24 Suppl B:25B-9B.
18. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 1988;1(8593):1033-5.
19. Bagga A, Bakaloglu A, Devarajan P, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1655-8.
20. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):582-8.
21. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(1):24-37.
22. Chakraborti T, Mandal A, Mandal M, Das S, Chakraborti S. Complement activation in heart diseases. Role of oxidants. *Cell Signal*. 2000;12(9-10):607-17.
23. Virzì GM, Clementi A, Brocca A, de Cal M, Vescovo G, Granata A, et al. The hemodynamic and nonhemodynamic crosstalk in cardiorenal syndrome type 1. *Cardiorenal Med*. 2014;4(2):103-12.
24. Li PL, Zhang Y. Cross talk between ceramide and redox signaling: implications for endothelial dysfunction and renal disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2013(216):171-97.
25. Rubattu S, Mennuni S, Testa M, Mennuni M, Pierelli G, Pagliaro B, et al. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):23011-32.
26. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, Cave AC, Samuel JL, Hasenfuss G, et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2164-71.
27. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J*. 2005;26(1):11-7.
28. Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, Sellins KS. Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Annu Rev Immunol*. 1992;10:267-93.
29. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:367-401.
30. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516.

31. Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B, Briguori C, Kellum JA, McCullough PA, et al. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. *Contrib Nephrol*. 2013;182:137-57.
32. de Abreu KL, Silva Júnior GB, Barreto AG, Melo FM, Oliveira BB, Mota RM, et al. Acute kidney injury after trauma: Prevalence, clinical characteristics and RIFLE classification. *Indian J Crit Care Med*. 2010;14(3):121-8.
33. Pavan M. Incidence of acute cardiorenal syndrome type 3 in India. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(1):42-5.
34. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM, Group PS. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA*. 2002;288(20):2547-53.
35. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
36. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
37. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol*. 2013;58(1):51-7.
38. Nimmo AJ, Than N, Orchard CH, Whitaker EM. The effect of acidosis on beta-adrenergic receptors in ferret cardiac muscle. *Exp Physiol*. 1993;78(1):95-103.
39. Bagshaw SM, Wald R, Barton J, Burns KE, Friedrich JO, House AA, et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury-a prospective multicenter observational study. *J Crit Care*. 2012;27(3):268-75.
40. Zazzo JF, Troché G, Ruel P, Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med*. 1995;21(10):826-31.
41. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1258-70.
42. Aronson D, Darawsha W, Promyslovsky M, Kaplan M, Abassi Z, Makhoul BF, et al. Hyponatraemia predicts the acute (type 1) cardio-renal syndrome. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):49-55.
43. Marques JS, Diogo AN. Dead man walking: an extreme case of sinusoidal wave pattern in severe hyperkalemia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2118.
44. Tune JD, Gorman MW, Feigl EO. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(1):404-15.
45. Francis G. Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2006;73 Suppl 2:S8-13; discussion S30-3.

46. Caetano F, Mota P, Almeida I, Fernandes A, Botelho A, Leitão Marques A. Continuous infusion or bolus injection of loop diuretics for patients admitted for severe acute heart failure: is one strategy better than the other? *Rev Port Cardiol.* 2015;34(2):95-102.
47. Valika AA, Costanzo MR. The acute cardiorenal syndrome type I: considerations on physiology, epidemiology, and therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):382-92.
48. Silva ARDd. Síndrome Cardiorenal: Diagnóstico e Terapêuticas Atuais: Universidade da Beira Interior; 2013.
49. Geisberg C, Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(5):485-91.
50. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(24):2145-53.
51. Onuigbo MA, Agbasi N. "Quadruple whammy"- a preventable newly described syndrome of post-operative AKI in CKD II and CKD III patients on combination "Triple whammy" medications: a Mayo Clinic Health System, Eau Claire, Wisconsin experience. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(5):649-54.
52. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805.
53. Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol.* 2010;33(6):345-52.
54. Lorenz JN, Weihprecht H, Schnermann J, Skøtt O, Briggs JP. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol.* 1991;260(4 Pt 2):F486-93.
55. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology.* 2009;113(1):12-9.
56. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7(2):261-70.
57. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-39.
58. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JG, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):471-82.
59. Ungar A, Fumagalli S, Marini M, Di Serio C, Tarantini F, Boncinelli L, et al. Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med.* 2004;32(5):1125-9.
60. Lainscak M, Coletta AP, Sherwi N, Cleland JG. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America Meeting 2009: FAST, IMPROVE-HF, COACH galectin-3 substudy, HF-ACTION nuclear substudy, DAD-HF, and MARVEL-1. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(2):193-6.

61. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2533-43.
62. Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2002;28(7):877-83.
63. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, Gupta V, Saltzberg M, Hay J, 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):267-77.
64. Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, Odom J, Kim JK, Robertson AD, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail*. 1998;4(1):37-44.
65. .
66. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-304.
67. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2043-6.
68. Jaski BE, Miller D. Ultrafiltration in decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2005;2(3):148-54.
69. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
70. Anand IS, Bishu K, Rector TS, Ishani A, Kuskowski MA, Cohn JN. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation*. 2009;120(16):1577-84.
71. Rossignol P, Cleland JG, Bhandari S, Tala S, Gustafsson F, Fay R, et al. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Circulation*. 2012;125(2):271-9.

72. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(4):1013-7.
73. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319-31.
74. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*. 2002;105(11):1348-53.