

## **Revisão**

### **Síndrome Cardiorenal**

Cardiorenal Syndrome

**Marina Bucar Barjud.**

Doutora em Medicina. Faculdade de Ensino Superior de Floriano.

## **Resumo**

A associação clínica entre disfunção renal e risco de doença cardiovascular motivou à criação de um conceito patológico que se ajusta à realidade clínica de pacientes com distúrbios cardíacos e renais, a síndrome cardiorenal (SRC). Esta tem sido definida como um distúrbio bidirecional envolvendo o coração e os rins, onde a disfunção primária em algum desses órgãos compromete a função do outro e leva a um "círculo vicioso" com efeitos deletérios no prognóstico. Essa interação entre os órgãos é de natureza física, química e biológica.

Este trabalho revisará os principais conceitos fisiopatológicos envolvidos no processo.

Palavras chave: síndrome cardiorenal, insuficiência cardíaca, insuficiência renal.

Abstract

The clinical association between renal dysfunction and the risk of cardiovascular disease led to the creation of a pathological concept that fits the clinical reality of patients with cardiac and renal disorders, the cardiorenal syndrome (CRS). This has been defined as a bidirectional disorder involving the heart and kidneys, where the primary dysfunction in one of these organs compromises the function of the other and leads to a "vicious circle" with deleterious effects on the prognosis. This interaction between organs is of a physical, chemical and biological nature.

This paper will review the main physiopathological concepts involved in the process.

Keywords: cardiorenal syndrome, heart failure, renal failure.

## **Introdução**

A associação clínica entre disfunção renal e risco de doença cardiovascular (CV) ou morte, observadas em numerosos estudos, aumentaram o reconhecimento da sobreposição fisiopatológica entre doença renal crônica (DRC) e doença CV, incluindo doença arterial coronária, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca (IC)<sup>1, 2</sup>. Essa relação entre função renal e risco CV é particularmente evidente no caso da IC<sup>3</sup>.

Em geral, pacientes com doença renal terminal têm risco de doença CV 20 a 30 vezes maior do que pacientes com função renal normal<sup>4,5</sup>. De fato, o risco de morte por evento cardiovascular em um adulto jovem em diálise é equivalente ao de um idoso de 80 anos na população geral<sup>6</sup>. No grupo de pacientes com DRC, embora uma influência especialmente forte seja observada naqueles com taxa de filtrado glomerular (TFG) < 60 mL/min<sup>7,8</sup>, alguns estudos também descobriram que uma leve deterioração da função renal está associada a um prognóstico cardiovascular adverso<sup>9,10</sup>.

Com respeito ao prognóstico da doença CV, a normalização da função renal em pacientes com IC também tem sido associada à melhora da função cardíaca<sup>2</sup>, enquanto a piora da função renal se traduz em aumento da taxa de reinternação e óbito<sup>11</sup>. Na prática clínica também é comum observar oligúria e resistência aos diuréticos, reflexo da relação entre os dois órgãos<sup>12</sup>

### **Definição de síndrome cardiorenal**

As observações acima descritas motivaram a criação de um conceito patológico que se ajusta à realidade clínica de pacientes com distúrbios cardíacos e renais. Embora seja um conceito relativamente novo e ainda em fase de consolidação, a síndrome cardiorenal (SRC) tem sido definida como um distúrbio bidirecional envolvendo o coração e os rins, onde a disfunção primária em algum desses órgãos compromete a função do outro e leva a um "círculo vicioso" com efeitos deletérios no prognóstico<sup>13</sup>. Essa interação entre os órgãos é de natureza física, química e biológica<sup>14,15</sup>.

### **Classificação da Síndrome cardiorenal**

A SCR é classificada de acordo com um duplo critério que inclui tanto o órgão iniciador (síndrome renocardíaca ou síndrome cardiorenal) quanto à natureza da disfunção (crônica ou aguda)<sup>13</sup>. Esses critérios geram um total de 5 grupos, que provavelmente compartilham o mesmo mecanismo fisiopatológico:

1. A SCR tipo 1 (ou síndrome cardiorenal aguda) caracteriza-se por uma piora aguda da função cardíaca levando a um deterioro renal agudo (DRA) secundário. Muitos dos trabalhos publicados usam o termo "deterioro da função renal (PFR)" para descrever as alterações agudas e/ou subagudas da função renal produzidas durante o episódio descompensado de IC. No entanto, a definição de DFR não é homogênea e diferentes critérios são usados, como aumento absoluto da creatinina de 0,3 mg/dL<sup>16</sup> ou 0,5 mg/dL<sup>17</sup>, aumento da creatinina de 25% em relação ao valor basal ou valor absoluto superior a 2 mg/dL<sup>18</sup>, e até mesmo um aumento de 25% na uréia

plasmática em comparação com a linha de base ou uma queda de 25% na taxa de TFG<sup>19</sup>. Também não há consenso sobre os dias de internação que indicam um DFR efetivo, encontrando valores que variam de 3 dias de internação a 6 meses. Essa falta de homogeneidade nos critérios do DFR pode introduzir um viés significativo na condução de estudos sobre a SCR tipo 1.

2. A SCR tipo 2 (ou síndrome cardiorrenal crônica) é caracterizada por anormalidades crônicas na função cardíaca que levam à deterioração renal crônica (DRC). O termo "anormalidades cardíacas crônicas" abrange várias condições diferentes e pode incluir disfunção ventricular esquerda crônica, fibrilação atrial, doença cardíaca congênita, pericardite constritiva e doença isquêmica.

3. A SCR tipo 3 (ou síndrome renal-cardíaca aguda) é caracterizada por uma piora aguda da função renal levando a lesão cardíaca aguda, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia. Rabdomiólise, nefropatias induzidas por drogas ou DRA após cirurgia ou teste de contraste são alguns dos gatilhos mais comuns para a SCR tipo 3.

4. A SCR tipo 4 (ou síndrome renal-cardíaca crônica) é uma condição na qual o DRC contribui para um distúrbio cardíaco, que pode ser disfunção diastólica ou hipertrófica do ventrículo esquerdo, remodelamento cardíaco ou aumento do risco de eventos cardiovasculares, como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral.

5. A SCR tipo 5 (ou síndrome cardiorrenal secundária) caracteriza-se por uma doença sistêmica aguda ou crônica que induz simultaneamente danos cardíacos e renais. A sepse é o protótipo dessa situação, mas também pode ser encontrada na malária, vasculite e infecção pelo vírus da hepatite C. É importante ressaltar que atualmente não há um entendimento completo dos mecanismos fisiopatológicos da interação cardiorrenal secundária e não se sabe se a função renal e as disfunções cardíacas coexistem (e derivam paralelamente da causa primária) ou há uma verdadeira interação entre os dois órgãos, o que pode alterar o prognóstico de um ou de outro.

### **Fisiopatologia e biomarcadores da SCR**

Os processos fisiopatológicos subjacentes à RSC ainda são pouco compreendidos, embora seja geralmente aceita a ideia de que existem inúmeras e complexas interações entre os órgãos cardíaco e renal. Nesse sentido, a visão tradicional segundo a qual a hipotensão e o baixo débito cardíaco levam à diminuição da perfusão renal tem se mostrado uma simplificação exagerada do fenômeno

A função renal é regulada em múltiplos níveis e a TFG está essencialmente sob controle do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>20,21</sup>, adquirindo certa independência da pressão arterial geral. De fato, a maioria dos pacientes com IC tem pressão arterial normal ou elevada, e aproximadamente metade deles tem fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada<sup>22-24</sup>. Além disso, a SCR não se limita a pacientes com IC, mas inclui outros tipos de eventos CV.

Embora os mediadores moleculares da SCR sejam atualmente desconhecidos, e estes possam variar entre as populações e entre os indivíduos, foram identificados alguns mecanismos fisiopatológicos (especialmente neuro-hormonais, hemodinâmicos e inflamatórios) que podem ser comuns na SCR<sup>25</sup>. A identificação dessas vias de interação permitiu sugerir vários biomarcadores para a detecção e avaliação da SRC, incluindo BNP, NTproBNP, NAG (N-acetil-β-D-glucosaminidase), NGAL (lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos), KIM -1 (: molécula de lesão renal-1), cistatina C.

### **Insuficiência cardíaca e SCR**

A prevalência de doença renal entre pacientes com IC é alta<sup>26,27</sup>. Quantitativamente, uma meta-análise que avaliou IC em pacientes ambulatoriais concluiu que aproximadamente metade dos pacientes apresentava alguma deterioração da função renal e que 10% do total apresentavam doença renal moderada a grave<sup>28</sup>. Além do deterioro da função renal devido a anormalidades crônicas da função cardíaca (manifestadas como SCR tipo 2), o rápido deterioro da função renal é frequentemente observado no cenário de um evento cardíaco agudo (SCR tipo 1) durante uma internação por IC aguda com resistência a diuréticos<sup>29</sup>.

Em geral, supõe-se que o comprometimento da função renal observado não seja decorrente de doença renal intrínseca, mas sim reflexo da SCR<sup>29</sup>. No entanto, alguns autores consideram que a idade avançada e a alta prevalência de hipertensão e diabetes observada em pacientes internados por exacerbação exercem influência na piora renal observada após internação por IC aguda<sup>30</sup>.

O deterioro da função renal também tem consequências prognósticas nas cardiopatias, aumentando o risco de morte tanto em pacientes com IC sistólica quanto diastólica e independentemente da gravidade da IC. Em uma revisão sistemática que incluiu 16 estudos sobre a associação entre doenças cardíacas e renais, estimou-se que qualquer deterioração da função renal acarretava um aumento significativo no risco de morte (HR 1,56), enquanto a deterioração moderada a grave aumentava o risco em praticamente um ponto (HR 2.31)<sup>38</sup>.

Apesar de, como já referido, a fisiopatologia da RSC ainda não estar totalmente descrita, existe um amplo consenso sobre a conveniência de considerar a disfunção renal e cardíaca como a mesma entidade, tanto ao nível da avaliação do prognóstico como quando estabelecer uma estratégia terapêutica<sup>26-28</sup>.

### **Referências**

1. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):489–95.

2. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 5;45(7):1051–60.
3. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ V, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):671–8.
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003 Oct 28;108(17):2154–69.
5. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation.* 2007 Jul 3;116(1):85–97.
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112–9.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
8. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Mar;13(3):745–53.
9. Anavekar NS, McMurray JJ V, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1285–95.
10. Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J.* 2007 Feb;28(4):478–83.
11. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TDJ, Cleland JGF, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* Elsevier; 2007;13(8):599–608.
12. Tang WHW, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart.* BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society; 2010;96(4):255–60.

13. 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.
14. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008 May;34(5):957–62.
15. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1527–39.
16. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J.* 2004 Feb;147(2):331–8.
17. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol.* 2007 Jan;27(1):55–62.
18. Cioffi G, Tarantini L, Pulignano G, Del Sindaco D, De Feo S, Opasich C, et al. Prevalence, predictors and prognostic value of acute impairment in renal function during intensive unloading therapy in a community population hospitalized for decompensated heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007 Jun;8(6):419–27.
19. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, O'Connor CM, Piña IL, Adams KF, et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail.* 2008 May;1(1):25–33.
20. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1256–61.
21. Persson PB. Renal blood flow autoregulation in blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002 Jan;11(1):67–72.
22. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):209–16.

23. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005 Jan 25;26(4):384–416.
24. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J.* 2006 May;27(10):1207–15.
25. Kuster N, Moréna M, Bargnoux A-S, Leray H, Chenine L, Dupuy A-M, et al. [Biomarkers of cardiorenal syndrome]. *Ann Biol Clin (Paris).* Jan;71(4):409–18.
26. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1587–92.
27. De Silva R, Nikitin NP, Witte KKA, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(5):569–81.
28. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 16;47(10):1987–96.
29. Lassus J. Cystatin C, a measure of renal function, as prognostic risk marker in acute heart failure. *Studies on the cardiorenal syndrome.* University of Helsinki: Academic dissertation presented in the Faculty of Medicine; 2011.
30. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail.* 2006 May;12(4):257–62.