

SÍNDROME CARDIO-RENAL

Os Desafios no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

Hélia MARTINS, Nelson PEDRO, Maria CASTELLANO, Pedro MONTEIRO,
José Júlio MOURA, Luís A. PROVIDÊNCIA

RESUMO

A insuficiência cardíaca é uma patologia crónica e de evolução progressiva que se estima que afecte aproximadamente 20 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo um dos maiores problemas de saúde pública. A sua prevalência está a atingir níveis epidémicos com cerca de 550.000 novos casos diagnosticados anualmente, devido, em parte, ao aumento da esperança média de vida nos países desenvolvidos. E, como doença sistémica que é, pode causar disfunção em vários órgãos, mas muito especialmente no rim. A insuficiência renal é uma comorbilidade muito frequentemente associada com a insuficiência cardíaca e, quando presentes concomitantemente, tornam o tratamento muito mais complexo e o prognóstico mais reservado. Trata-se da síndrome cardio-renal.

A definição de síndrome cardio-renal varia segundo os grupos de trabalho, não existindo uma que seja aceite consensualmente. A causa exacta de deterioração da função renal e o mecanismo subjacente a esta interacção são complexos, de natureza multifactorial e não totalmente conhecidos na actualidade. A terapêutica disponível continua a ser a utilizada para o tratamento da insuficiência cardíaca. É necessário manter a normal função de filtração, secreção e reabsorção renal para que se verifique uma real melhoria da condição clínica do doente. Os doentes com maior risco de desenvolver nefropatia e aqueles que já tenham insuficiência renal diagnosticada devem ser alvo de terapêuticas muito cuidadas. Mas, como em muitas outras situações clínicas, não existem fármacos perfeitos e os disponíveis para combater a síndrome cardio-renal podem trazer sérios efeitos secundários a médio e longo prazo e provocar o agravamento da função renal (aquela que se queria proteger) e o possível aumento da mortalidade. O tratamento é verdadeiramente desafiante em doentes com sobrecargas hídricas severas que se encontram refractários aos diuréticos.

Este artigo pretende apresentar as definições existentes da síndrome cardio-renal, a sua epidemiologia, descrever os conhecimentos actuais acerca da fisiopatologia e a sua relação com as intervenções terapêuticas e apresentar algumas estratégias actuais e tecnologias futuras na tentativa de preservação do rim, principalmente no decorrer da descompensação da insuficiência cardíaca crónica.

H.M., N.P., M.C., P.M., J.J.M.,
L.A.P.: Serviços de Cardiologia
e de Medicina Interna. Hospi-
tais da Universidade de Coim-
bra. Coimbra

© 2011 CELOM

SUMMARY

CARDIO-RENAL SYNDROME

The Challenge in Heart Failure Treatment

Heart failure is a chronic and progressive disease that is estimated to affect approximately 20 million people worldwide and is one of the major public health problems. Its prevalence is reaching epidemic levels with about 550,000 new cases diagnosed annually, partly due to increased life expectancy in developed countries. And as it is a systemic disease, it can cause dysfunction in various organs, but especially in the kidney. The renal failure is often associated with heart failure and, when present together, make the treatment more complex and the prognosis is worse. This is the cardio-renal syndrome.

The definition of cardio-renal syndrome varies according to the working groups, and there isn't a consensus. The exact cause of deterioration of renal function and the mechanism behind this interaction are complex, multifactorial in nature and not fully known at present. The treatment available is the one used for the treatment of heart failure. It is necessary to maintain the normal function of filtration, secretion and reabsorption in kidney to have a real improvement of the clinical condition of the patient. Patients with higher risk of developing nephropathy and those who have diagnosed renal failure should have prescribed drugs that are handled very carefully. But as in many other clinical situations, there aren't perfect drugs available to treat cardio-renal syndrome and the existing ones may have serious side effects in medium/long term causing the deterioration of renal function and possibly an increased mortality. The treatment is truly challenging in patients with severe fluid overload that is refractory to diuretics.

This article aims to present the existing definitions of cardio-renal syndrome, its epidemiology, describe the current knowledge about the pathophysiology and its relationship to therapeutic interventions, some actual strategies and future technologies in an attempt to preserve the kidney, mainly during the decompensation of chronic heart failure.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Graças à melhoria dos cuidados de saúde, os doentes com patologia cardíaca vivem cada vez mais tempo e com melhor qualidade de vida. No entanto, quanto mais longa for a sobrevida do doente insuficiente cardíaco, maior será a possibilidade de vir a desenvolver efeitos deletérios a médio e longo prazo, nomeadamente a nível renal.

Actualmente, o termo *síndrome cardio-renal* é utilizado para descrever uma extensa variedade de situações clínicas que envolvem o agravamento concomitante da função renal e cardíaca.

O *National Heart, Lung and Blood Institute* constituiu um grupo de trabalho em Agosto de 2004 com a finalidade de estudar a interconectividade e a forma como se desenvolvia a espiral entre o sistema cardiovascular e o rim. Deste trabalho surgiu, então, a presente definição de síndrome cardio-renal: *estado no qual a terapêutica utili-*

*zada para melhorar os sintomas da insuficiência cardíaca congestiva está limitada por um agravamento da função renal*². De uma forma mais abrangente foi descrito como uma *disfunção renal moderada ou grave que se inicia ou agrava no doente com insuficiência cardíaca descompensada durante o seu tratamento*³.

No entanto, na prática, a síndrome cardio-renal continua sem uma definição consensualmente aceite e, uma vez que assim é, vários investigadores propuseram esquemas de classificação para orientar futuras investigações (Quadro 1).

A maioria dos estudos definem o *agravamento da função renal* como um aumento na creatinina sérica superior ou igual 0.3 mg/dL (> 26.5 µmol/L) durante a hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada. No entanto, segundo o estudo ADHERE (*The Acute Decompensated Heart Failure National Registry*)⁴, qualquer aumento da creatinina sérica pode ser significante (um aumento supe-

Quadro 1 – Síndrome cardio-renal

Tipo 1: Síndrome cardio-renal agudo – Um agravamento súbito da função cardíaca dá origem a lesão renal aguda

Tipo 2: Síndrome cardio-renal crónico – Anomalias crónicas da função cardíaca contribuem para o desenvolvimento de doença renal crónica progressiva e potencialmente permanente

Tipo 3: Síndrome reno-cardíaco agudo – Um agravamento súbito da função renal dá origem a lesão cardíaca aguda

Tipo 4: Síndrome reno-cardíaco crónico – Anomalias crónicas da função renal contribuem para diminuição da função cardíaca, hipertrofia cardíaca e/ou aumento do risco de eventos cardiovasculares

Tipo 5: Síndrome cardio-renal secundário – A existência de uma doença sistémica (ex: diabetes mellitus, sépsis) contribui simultaneamente para a disfunção cardíaca e renal

Adaptado de RONCO C, HAAPIO M, HOUSE AA et al: Cardiorenal syndrome. Am J Cardiol, 2008; 52(19)

rior a 0.3mg/dL teve uma sensibilidade de 81% e uma especificidade de 62% para hospitalizações superiores a 10 dias e risco de morte)⁴.

Existem estudos que consideraram a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) como um preditor de mortalidade tão poderoso como a fracção de ejeção⁵. Parece ser de grande utilidade o cálculo da TFG dos nossos doentes, principalmente os mais idosos (diminuição da massa muscular), uma vez que um resultado de creatinina sérica isolado pode subestimar o grau de disfunção renal⁵⁻⁶. Gary Francis em *Acute decompensated heart failure: The cardiorenal syndrome*⁷ defende que a medição isolada da creatinina pode, em cerca de 2/3 dos casos, registar falsos negativos, uma vez que nestes doentes apesar de valores de creatinemia relativamente normais pode existir uma insuficiência renal moderada (TFG < 60 mL/min/1.73 m²)⁷⁻⁸. Aproximadamente 1/3 a 50% dos doentes insuficientes cardíacos irão desenvolver este grau de insuficiência renal. No entanto, nestes doentes, todo e qualquer agravamento da função renal contribui para um aumento substancial dos dias de hospitalização e mortalidade constituindo um factor preditor independente de mau prognóstico⁵.

A insuficiência renal está associada a múltiplas alterações fisiopatológicas vasculares que poderão estar na origem da lesão cardíaca, nomeadamente as anomalias na cascata de coagulação e sistema fibrinolítico, calcificações vasculares (devidas ao produto cálcio-fósforo elevado), disfunção endotelial, hiperhomocisteinemia, resistência à insulina, níveis aumentados de Proteína C Reactiva, alterações do equilíbrio endotelina/óxido nítrico, distúrbios hidro-electrolíticos que predispõem a arritmias e hiperactivação do sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina (SRA).⁴

Da mesma forma, são várias as potenciais causas de alteração da função renal em doentes insuficientes cardíacos: perfusão renal diminuída (por hipovolémia seja por débito cardíaco inadequado (p. ex: vasoconstrição excessiva) ou por hipotensão com normal débito cardíaco mas resistências vasculares periféricas baixas); influência de fármacos como os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE), ciclosporina, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), Antagonistas do Receptor da Angiotensina (ARA) Para além destas causas, existem ainda as doenças renais intrínsecas, como a doença vascular renal, a perda de nefrónios (diabetes, hipertensão, ...) e a resistência aos diuréticos, que aumentam a sensibilidade do rim a alterações hemodinâmicas (provocadas pela insuficiência cardíaca).⁴

Originalmente a síndrome cardio-renal foi descrita em doentes com baixa fracção de ejeção. Actualmente sabe-se que ocorre tão frequentemente nestes doentes como

naqueles com fracção de ejeção preservada, muitos dos quais com hipertensão e diabetes.

Os doentes com probabilidade aumentada de agravamento da função renal são idosos, diabéticos, hipertensos mal controlados, doentes com história de anemia, utilizadores de AINE's, diuréticos, IECA's, ARA's e antagonistas da aldosterona, história de insuficiência cardíaca, antecedentes de enfarte agudo do miocárdio e disfunção renal de base⁸ (a insuficiência renal moderada ou severa de base é comum em doentes que se apresentam com insuficiência cardíaca descompensada).

A verdadeira prevalência da síndrome cardio-renal é desconhecida uma vez que, tal como foi referido, não existe uma definição consensual entre os peritos. No entanto, admite-se que ocorra em cerca de 1/3 dos doentes admitidos com insuficiência cardíaca crónica agudizada, sendo a frequência maior (cerca de 40%) nos doentes com sobrecarga hídrica e baixo débito cardíaco.

Diagnóstico e Biomarcadores

Como foi referido anteriormente, o *gold standard* para a medição da função renal parece ser a determinação da TFG (seja por métodos directos ou por estimativas baseadas em biomarcadores). No entanto, é importante considerar que uma medição precisa da TFG do doente deve ser efectuada quando o doente se encontra numa situação clínica estável e não quando há sobrecarga de volume. Frequentemente e, devido à facilidade de acesso, determina-se a creatinina sérica. Recordar-se que a relação entre a creatinina sérica e a TFG é exponencial, verificando-se um grande decréscimo na taxa de filtração com apenas pequenas subidas de creatinina sérica.

Os componentes neurohumorais não são rotineiramente doseados nos doentes com insuficiência cardíaca. No entanto, o aumento do azoto ureico parece poder servir como um índice de activação neurohumoral para além de qualquer valor de TFG. No estudo OPTIME-CHF⁹ verificou-se um aumento na pressão venosa jugular à medida que o valor de azoto ureico aumentou. O associado acréscimo de pressão venosa renal irá aumentar a pressão renal intersticial e activar o SRA. O aumento da mortalidade a 60 dias de acordo com os quartis de azoto ureico é compatível com esta interpretação. Dados recentes do ADHERE⁴ indicam que a hiperazotemia se correlaciona com um pior prognóstico a curto e longo prazo.

A hiponatremia, especialmente quando é refractária ao tratamento diurético, é outro indicador da incapacidade renal de compensar a expansão de volume independentemente do débito cardíaco e pode ser um marcador da existência de resistência aos diuréticos⁸.

Outras alterações podem ser originadas pela presença de insuficiência cardíaca e do respectivo tratamento com diuréticos, das quais destacamos o hiperaldosteronismo secundário, a deficiência de micronutrientes e os distúrbios hidro-electrolíticos que contribuem para a deterioração clínica progressiva.

Se a disfunção de um órgão pode levar a efeitos deletérios noutros, parece lógico unir esforços para tentar encontrar biomarcadores que permitam um diagnóstico precoce e uma intervenção terapêutica atempada. A utilidade do *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) como indicador de prognóstico tem sido estudada em vários ensaios clínicos e em muitos deles tem-se observado uma associação positiva entre níveis elevados de BNP e mortalidade (total e cardiovascular) e progressão da doença renal¹⁰.

Relativamente a biomarcadores *renais*, têm sido estudadas moléculas como a *Kidney injury molecule 1* ou *Neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL) e *Cystatin C* que se pensa poderem demonstrar uma boa correlação com o dano renal agudo.

Patofisiologia

O mecanismo subjacente à síndrome cardio-renal ainda não é conhecido na sua totalidade. A explicação clássica para o agravamento da função renal na insuficiência cardíaca está assente na hipoperfusão renal devida a baixo débito cardíaco ou hipotensão. A diminuição do débito cardíaco juntamente com a redistribuição sanguínea principalmente para o cérebro e coração agrava a perfusão renal e causa uma *nefropatia vasomotora*.

Estas alterações irão desenvolver respostas compensatórias sistémicas e intrarenais de forma a reter fluidos e restaurar o débito cardíaco. Entretanto, com a progressão da disfunção cardíaca, estas respostas tornam-se deletérias, uma vez que não são suficientes para restaurar o débito cardíaco e acabam por condicionar disfunção renal. Na insuficiência cardíaca terminal, a síndrome cardio-renal está associada com a diurese agressiva utilizada para tentar resolver a sintomatologia clínica. Esta teoria parece consistente, no entanto só explica alguns aspectos desta síndrome. Verifica-se, por exemplo, que em doentes assintomáticos com disfunção cardíaca esquerda a incapacidade de excretar líquidos precede qualquer alteração do débito cardíaco¹¹. Na verdade, a proporção de doentes que se apresentam com insuficiência renal causada primariamente por hipoperfusão renal é bastante baixa. Na maioria das situações, a redução da perfusão renal origina prontamente um aumento na fracção de filtração, o que contribui, não só para preservar a TFG como compensa a redução do débito renal. Apenas na insuficiência cardíaca se-

vera acompanhada de uma resistência vascular renal marcadíssima e diminuído débito renal é que a TFG diminui acentuadamente sem aumento compensatório da fracção de filtração⁸. No estudo ADHERE⁴ demonstrou-se que a incidência de deterioração da função renal dos doentes com descompensação da insuficiência cardíaca é similar entre os doentes com função cardíaca preservada (impedância ventricular aumentada) e função normal. Verificou-se, ainda, que grande parte destes doentes se apresentava com pressão sistémica elevada.

Todas estas observações sugerem que a fisiopatologia da doença renal no contexto de falência cardíaca é muito mais complexa que a simples diminuição no débito cardíaco.

Segundo o modelo de Guyton¹², o rim é a peça central na regulação do volume extracelular através do SRA e suas extensões (aldosterona, endotelina, ...) e antagonistas [BNP e Óxido Nítrico (NO)]. Contudo, não consegue explicar a progressão rápida da aterosclerose, remodelação e hipertrofia cardíaca e ainda o agravamento da doença renal observadas na síndrome cardio-renal severa.

Recentemente L. Bongartz et al propuseram uma extensão ao modelo de Guyton. Foi, então, proposto que o SRA, a relação entre NO e Espécies Reactivas de Oxigénio (ERO), a inflamação e o sistema nervoso simpático (SNS) seriam os principais responsáveis pela interacção cardio-renal. Todo e qualquer distúrbio num destes sistemas iria criar um ciclo vicioso e afectar todos os outros sinergicamente, resultando na disfunção e alteração estrutural renal¹³. A activação exagerada do SRA causa inapropriada regulação do volume extracelular e vasoconstrição além de despoletar a formação de ERO através da NADPH-oxidase o que, por sua vez, produz inflamação vascular através da via do factor *Kappa-B* nuclear (NF-kB induz a produção de moléculas de adesão e quimiotáxicas)¹⁴ e aumento da actividade simpática¹⁵. A inibição da enzima de conversão da angiotensina tem demonstrado aumentar a biodisponibilidade do NO em doentes com doença arterial coronária, provavelmente devido à redução stress do oxidativo vascular e aumento da actividade da superóxido dismutase extracelular.¹⁶ Por outro lado, o desequilíbrio entre o NO e as ERO, devido ao aumento das últimas provoca um estado de baixo poder antioxidativo. A diminuição da disponibilidade do NO pode aumentar a actividade simpática pré-ganglionar e estimular o SRA directamente através da lesão dos túbulos e interstício renal ou através da vasoconstrição aferente (devida à inibição crónica da síntese de NO)¹⁷. O estado de inflamação crónica que se encontra presente na insuficiência cardíaca e renal estimula a activação leucocitária de aumentando a libertação dos seus conteúdos oxidantes¹⁸. Finalmente, a actividade

nervosa simpática exagerada pode induzir inflamação através da produção de citocinas medidas pela noradrenalina e neuropeptídeo Y, este último alterando, também, a função imunitária celular¹⁵.

A maioria dos doentes com descompensação da insuficiência cardíaca crónica apresenta-se com congestão venosa central e periférica, que tem sido considerada um fenómeno secundário à acumulação de volume a montante do coração, causada pelo baixo débito cardíaco. Já em 1931 uma investigação experimental em animais liderada por Frank Watkins tinha demonstrado que a elevação temporária da pressão venosa central (PVC) pode ser transmitida às veias renais com consequente e directa disfunção renal¹⁹.

Em estudos mais contemporâneos em doentes com hipertensão pulmonar, a elevação da PVC demonstra uma associação forte com a redução da TFG assim como em doentes com outras doenças cardiovasculares, particularmente as que cursam com reduzido débito renal²⁰. No entanto, parece ser um fenómeno reversível uma vez que diminuindo a pressão venosa renal imediatamente se reconstitui a função renal e a TFG¹⁹. Segundo Winton, isto acontece por o rim ser um órgão encapsulado e por isso de difícil distensão, levando a que a dilatação das vénulas junto à porção terminal dos túbulos possa obliterá-los até que a pressão dentro destes exceda a pressão venular¹⁹. Outros autores consideram que o aumento da pressão venosa renal causa uma elevação da pressão intersticial²¹ que poderá levar a um estado de hipoxia do parênquima renal (mecanismo similar ao observado quando a congestão hepática provocada pela insuficiência cardíaca provoca insuficiência hepática). Num estudo de Mullens, verificou-se que mesmo nos doentes com baixo débito cardíaco e presença de insuficiência renal de base, a congestão venosa (incluindo o valor à entrada e a sua redução durante o internamento) era o parâmetro hemodinâmico que mais correctamente predizia o desenvolvimento de lesão renal²⁰. Todavia, parece existir, ainda, uma relação directa entre a pressão venosa renal e as concentrações renais e sistémicas de angiotensina II, contribuindo para impulsionar todo o ciclo vicioso já referido²¹.

A medição da pressão intra-abdominal (PIA) em doentes críticos tem suscitado muitas atenções uma vez que a elevação desta tem sido associada com disfunção de órgãos intra-abdominais.²² Quando é atingida uma sobrecarga de volume, a *compliance* dos vasos abdominais diminui abruptamente, resultando numa rápida elevação da PIA e resultante disfunção orgânica. Além disso, a PIA pode relacionar-se directamente com o compromisso renal devido ao *síndrome compartimental abdominal* ou ou-

tras condições cirúrgicas como a ascite ou edema visceral/intersticial²².

Relativamente a outras variáveis, verificou-se não existir diferença estatisticamente significativa entre os doentes com agravamento da função renal em relação aos doentes sem esse agravamento após admissão por insuficiência cardíaca crónica agudizada relativamente à frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão sistólica da artéria pulmonar, sódio sérico, BNP sérico, e dose de diuréticos de ansa²⁰.

Implicações na estratégia terapêutica

A medição do peso corporal é provavelmente o parâmetro mais importante no doente com síndrome cardio-renal e permite-nos ajustar o tratamento do doente muito antes que surjam os primeiros sintomas.

A restrição hídrica, embora difícil, é aconselhada aos doentes com hiponatremia. No entanto, em alguns casos, a expansão de volume é necessária, especialmente se o doente tem baixas pressões de enchimento e hipotensão. Em doentes em oligúria e valores de creatinina sérica crescentes é importante solicitar a opinião de um nefrologista⁷.

A terapêutica médica de um doente com insuficiência cardíaca descompensada deve ser individualizada relativamente ao risco que cada doente representa para desenvolvimento de disfunção renal e cuidada para evitar o agravamento da condição clínica a curto prazo. Sempre que possível deve optar-se por fármacos que ajudem a preservar a função renal⁸.

Os factores precipitantes da agudização (ex: excessos alimentares, infecções, arritmias...) devem ser identificados e tratados.

Nos doentes com disfunção renal e sobrecarga extensa de volume que seja refractária aos diuréticos o tratamento da síndrome cardio-renal constitui um desafio uma vez que faltam terapêuticas inexoravelmente eficazes nestas circunstâncias.

Os diuréticos de ansa são os fármacos de primeira linha no alívio sintomático dos doentes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada, embora não tenha sido demonstrado o seu efeito na sobrevida. Inibem a reabsorção de sódio, cloro e potássio no ramo ascendente espesso da ansa de Henle. O seu local de acção principal é a superfície luminal das células epiteliais, pelo que têm de alcançar a urina para serem efectivos (na sua maioria através de secreção activa). Na insuficiência renal, a secreção de furosemido e outros diuréticos de ansa está reduzida devido à acumulação de aniões orgânicos endógenos competindo com os diuréticos pelos locais de ligação ao transportador de aniões. Além disso, embora a bio-

disponibilidade destes diuréticos se mantenha, o pico de concentração urinária está reduzido e ocorre mais tarde, resultando num efeito diurético menos potente. Estes dois factores fazem com que sejam necessárias doses muito mais elevadas para manter uma diurese eficaz. Há autores que defendem a perfusão contínua de furosemido em doentes refractários a 250 mg de furosemido administrado por via oral ou endovenosa, uma vez que desta forma se evita a retenção de sal pós-diurética, aumenta a excreção de urina e electrólitos e se obtêm concentrações máximas sanguíneas inferiores, reduzindo consequentemente os efeitos secundários, como a ototoxicidade²³.

Os diuréticos tiazídicos bloqueiam a reabsorção de aproximadamente 5-10% do sódio filtrado, enquanto que os diuréticos de ansa podem bloquear cerca de 25%. Consequentemente, os diuréticos tiazídicos (ex: metolazona) têm um efeito natriurético fraco e não são tão eficazes em monoterapia em doentes com insuficiência cardíaca avançada. No entanto, provaram ser de grande utilidade na estimulação da diurese em doentes resistentes a altas doses de diuréticos quando usados em combinação com diuréticos de ansa. A falência de resposta a estes diuréticos constitui um factor de muito mau prognóstico.

Os diuréticos proximais deverão ser evitados devido ao risco de alcalose metabólica.

A utilização de espironolactona foi investigada no estudo RALES tendo-se demonstrado um benefício na sobrevivência. No entanto, o autor do estudo aconselha o início da sua administração depois da resolução da sobrecarga hídrica e não em situação de resistência aos diuréticos de ansa^{23,24}. Sendo a espironolactona um diurético poupador de potássio, o risco de hipercaliémia não é desprezível e como habitualmente são prescritos em associação com IECA's ou ARA's, este risco torna-se ainda maior, levando à necessidade de controlo frequente do ionograma sérico.

Entre as potenciais causas de resistência aos diuréticos encontram-se a absorção retardada (geralmente por edema e diminuição da perfusão intestinal), a secreção reduzida destes no lúmen tubular, a retenção compensatória de sódio depois do período de eficácia do diurético, a hipertrofia e hiperplasia das células epiteliais do tubo contornado distal (aumento da reabsorção de sódio neste segmento deslocando a curva dose-resposta para a direita) e administração de AINE's (interferem com a produção de prostaglandinas antagonizando a resposta natriurética)²³.

No entanto, a utilização de diuréticos tem demonstrado estar associada, a longo prazo, com a progressão da insuficiência cardíaca e morte súbita¹⁵. Há uma evidência crescente de que os diuréticos exacerbam a actividade neurohumoral, deterioram a função ventricular esquerda,

aumentam a resistência vascular periférica, a actividade da renina e aldosterona plasmáticas e as concentrações plasmáticas de neurohormonas tais como a norepinefrina e a vasopressina²⁵. Todos estes factores ajudam na deterioração da função renal e cardíaca, sendo necessário um equilíbrio delicado entre o volume intravascular removido pelos diuréticos e a transição de volume do espaço extravascular para os vasos a fim de manter uma correcta e eficaz perfusão e filtração renal.

Numa tentativa de estimular a diurese com preservação ou melhoria da função renal podem ser usados os inotrópicos positivos (dopamina, dobutamina, inibidores da fosfodiesterase e levosimendan, ...). No entanto, a sua utilização permanece controversa uma vez que alguns estudos os associam a um maior risco de mortalidade e outros efeitos adversos cardíacos quando comparados com placebo ou com vasodilatadores, tanto na insuficiência cardíaca aguda como crónica²⁶. Neste momento os inotrópicos estão reservados apenas para doentes com evidência de baixo débito cardíaco.

Os IECA's são fármacos que demonstraram o aumento da sobrevivência dos doentes com insuficiência cardíaca. Todavia, devem ser utilizados com precaução uma vez que podem aumentar a creatinina em cerca de 30% em doentes com estádios severos de insuficiência cardíaca, embora raramente seja necessário descontinuar o fármaco (CONSENSUS²⁷). Para reduzir a incidência de disfunção renal, o IECA deve ser iniciado quando o doente não estiver desidratado e em doses baixas evitando o uso concomitante de AINE's. Mesmo em doentes com insuficiência renal de base, desde que não contraindicado, os IECA's estão associados a benefícios a longo prazo e deverão ser rotineiramente utilizados.

Os vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprussido, ...) são uma classe de fármacos que, embora não tenham sido especialmente desenvolvidos para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada nem alvo de grandes estudos randomizados, utilizam-se frequentemente, com sucesso, em doentes não-hipertensos.

O nesiritide, uma forma sintética de BNP tem sido utilizado na insuficiência cardíaca descompensada como uma forma de reduzir a pré e pós-carga, provocar a diurese e natriurese e para suprimir a actividade da norepinefrina, endotelina-1 e aldosterona²⁸. Contudo, a *clearance* da creatinina não melhorou nestes doentes. Wang e colaboradores verificaram que o nesiritide não tinha efeito na TFG, no débito renal, fluxo urinário ou excreção de sódio²⁹. Serão necessários mais estudos para comprovar a utilidade das formas sintéticas de BNP na insuficiência cardíaca crónica descompensada.

Os antagonistas dos receptores da vasopressina como o tolvaptan (recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration*) permitem a excreção de fluidos (inibem a reabsorção de água nos túbulos distais) sem provocar distúrbios electrolíticos.

Em fase de investigação estão, ainda, os antagonistas dos receptores A1 da adenosina que permitem aumentar o débito sanguíneo ao córtex renal dando origem ao aumento da natriurese e diurese com efeitos mínimos na excreção de potássio ou filtração glomerular²⁸.

Em doentes anémicos e com disfunção renal, a utilização regular de eritropoietina melhora a *performance* cardíaca e retarda a progressão da doença renal³⁰.

A ultrafiltração (UF) intermitente com recurso a circulação extracorporeal pode ser utilizada em doentes com insuficiência cardíaca crónica descompensada refractária ao tratamento diurético optimizado. A segurança, eficácia e melhoria clínica (embora modesta) na utilização da UF nestes doentes foi demonstrada pelo estudo UNLOAD²⁸. Recentemente, foram desenvolvidos sistemas que permitem a UF através de acessos venosos periféricos tendo que, apenas, se determinar o volume a ser removido, a velocidade de remoção e escolher a anticoagulação. Apesar dos avanços desta área é importante realçar que permanecem muitas dúvidas e estudos de maiores dimensões e duração serão necessários para que a UF se torne uma rotina na prática clínica. Por enquanto, continua a ser uma técnica paliativa ou de ponte para a transplantação e não uma solução a longo prazo.

Existem diversas estratégias terapêuticas em estudo com o objectivo de proteger o rim. A libertação de fármacos nas artérias renais guiada por cateter já não é uma possibilidade remota. Daqui resulta a redução da exposição sistémica do fármaco e, consequentemente, dos efeitos secundários.

Estão a desenvolver-se sistemas de assistência ventricular de menor tamanho e maior aplicabilidade podendo, desta forma corrigir, a longo prazo, a disfunção cardio-renal nos doentes com baixo débito cardíaco.

CONCLUSÃO

A relação entre o coração e o rim é, sem dúvida, mais complexa que as suas funções de bomba e filtro, respectivamente. A interconectividade destes dois órgãos é tal que, afectando um de forma primária, se provoca inexoravelmente perturbação da função do outro. Estão em estudo diversos biomarcadores tendo como objectivo a detecção precoce da síndrome cardio-renal e a intervenção terapêutica atempada, evitando o agravamento crónico da função renal

ou da função cardíaca. À data não existe um tratamento com efeito reconhecido no alívio da congestão, melhoria hemodinâmica e com tradução na qualidade de vida e sobrevida mas sem efeitos secundários graves a curto, médio e/ou longo prazo. A síndrome cardio-renal reveste-se, assim, de enorme complexidade e é necessário tratar cada doente de acordo com a sua própria história médica, o seu perfil de risco e as suas diversas comorbilidades. Existem novos fármacos em investigação assim como sistemas mecânicos que permitirão desenvolver novas estratégias no tratamento da espiral coração-rim.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. TENDERA M: The epidemiology of heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5(suppl 1):S2-S6
2. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group: Cardio-renal connections in heart and cardiovascular disease. National Heart, Lung, and Blood Institute 2007
3. MAHAPATRA HS, LALMALSAWMA R, SINGH NP et al: Cardio-renal Syndrome. *Iran J Kidney Dis* 2009 3:61-70
4. HEYWOOD JT: The Cardio-renal Syndrome: Lessons from the ADHERE Database and Treatment Options. *Heart Fail Rev* 2004; 9:195-201
5. DAMMAN K, NAVIS G, VOORS AA et al: Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007 13:599-608
6. HILLEGE HL, GIBBS ARJ, KAM PJ: Renal function, neuro-hormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 102:203-210.
7. FRANCIS G: Acute decompensated heart failure: The cardio-renal syndrome. *Clev Clin J Med* 2006;73(Suppl 2):S8-13
8. TANG W, MULLEN W: Cardio-Renal Syndrome in Decompensated Heart Failure. *Heart BMJ Published Online First*: 27 April 2009. doi:10.1136/hrt.2009.166256
9. KLEIN L, MASSIE BM, LEIMBERGER JD 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;1:25-33
10. SPANAUS KS, KRONENBER F, RITZ E et al: Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group (2007) B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem* 2007;53:1264-72
11. STEVENSON LW, TILLISH JH: Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation* 1986;74:1303-8

12. GUYTON AC: The surprising kidney-fluid mechanism pressure control – its infinitive gain! *Hypertension* 1990;16:725-730
13. BONGARTZ LG, CRAMER MJ, DOEVEDANS JA et al: The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited.», *Eur Heart J* 2005;26:11-7
14. PUEYO ME, GONZALEZ W, NICOLETTI A et al: Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:645-651
15. CONVERSE RL, JACOBSEN TN, TOTO RD et al: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-18
16. HORNIG B, LANDMESSER U, KOHLER C et al: Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001;103:799-805
17. KATOH M, EGASHIRA K, USUI M et al: Cardiac angiotensin II receptors are upregulated by long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circ Res* 1998;83:743-751
18. FELKER GM, ADAMS KF, GATTIS AW et al: Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959-966
19. WINTON FR: The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931;72:49-61
20. MULLENS W, ABRAHAMS Z, FRANCIS GS et al: Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:589-596
21. FIKSEN-OLSEN MJ, STRICK DM, HAWLEY H et al: Renal effects of angiotensin II inhibition during increases in renal venous pressure. *Hypertension* 1992;19:II137-141
22. MALBRAIN ML, DEEREN D, DE POTTER TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:156-171
23. BRUYNE LKM: Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure, *Post Grad Med* 2003;79:268-271
24. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators* [comment]. *N Engl J Med* 1999;341:709-717
25. BAYLISS J, NORELL M, CANEPA-ANSON R et al: Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22
26. ELKAYAM U, TASISSA G, BINANAY C et al: Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007;153:98-104
27. LJUNGMAN S, KJEKSHUS J, SWEDBERG K et al: Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study Trial). *Am J Cardiol* 1992;70:479-487
28. CONSTANZO MR, GUGLIN ME, SALTZBERG MT et al: Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683
29. WANG DJ, DOWLING TC, MEADOWS D et al: Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004;110:1620-5
30. KURIYAMA S, TOMONARI H, HASHIMOTO T et al: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997;77:176-185