



ARTIGO ORIGINAL

## Síndrome cardiorenal na insuficiência cardíaca aguda: um círculo vicioso?



Francisca Caetano\*, Sérgio Barra, Ana Faustino, Ana Botelho, Paula Mota, Marco Costa, António Leitão Marques

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Geral, Coimbra, Portugal

Recebido a 17 de fevereiro de 2013; aceite a 7 de setembro de 2013  
Disponível na Internet a 15 de março de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência cardíaca aguda;  
Síndrome cardiorenal;  
Prognóstico

### Resumo

**Introdução e objetivos:** O valor prognóstico da deterioração da função renal é indiscutível nos doentes com insuficiência cardíaca aguda. No contexto nacional sabe-se pouco acerca do peso relativo da síndrome cardiorenal no internamento destes doentes. Este trabalho pretende avaliar a prevalência, fatores preditores e consequências desta entidade em doentes internados por insuficiência cardíaca aguda.

**Métodos:** Análise retrospectiva de 155 doentes internados por insuficiência cardíaca aguda. Síndrome cardiorenal definida como um aumento  $\geq$  a 26,5  $\mu\text{mol/L}$  na creatinina sérica relativamente ao valor da admissão. Avaliados e comparados dados clínicos, analíticos e ecocardiográficos. Feito seguimento, referente a mortalidade, aos 30 e 90 dias.

**Resultados:** A síndrome cardiorenal ocorreu em 46 (29,7%) doentes,  $5,4 \pm 4,4$  dias após a admissão; 66,7% (n=24) não recuperaram a função renal basal. Associaram-se ao desenvolvimento desta entidade: idades mais avançadas; antecedentes de insuficiência renal crónica; insuficiência mitral moderada/grave; níveis na admissão mais elevados de ureia, creatinina e troponina I; e mais baixos de taxa de filtração glomerular. Os doentes com síndrome cardiorenal tiveram internamentos mais longos; necessitaram de doses diárias máximas de furosemida mais elevadas; mais frequentemente necessitaram de inotrópicos e de terapêutica de substituição renal. A sua mortalidade no internamento e aos 30 dias foi superior, sendo a síndrome cardiorenal um fator preditor independente de mortalidade intra-hospitalar.

**Conclusões:** A disfunção renal é comum em doentes com insuficiência cardíaca aguda, com impacto claramente negativo no prognóstico, devendo a prevenção da lesão renal ser um objetivo primário passando por novas estratégias terapêuticas e identificação de novos biomarcadores.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [franciscacaetano@sapo.pt](mailto:franciscacaetano@sapo.pt) (F. Caetano).

**KEYWORDS**

Acute heart failure;  
Cardiorenal  
syndrome;  
Prognosis

**Cardiorenal syndrome in acute heart failure: A vicious cycle?****Abstract**

**Introduction and Objective:** Worsening renal function has an unquestionably negative impact on prognosis in patients with acute heart failure (HF). In Portugal there is little information about the importance of this entity in HF patients admitted to hospital. The objective of this work was to assess the prevalence of cardiorenal syndrome and to identify its key predictors and consequences in patients admitted for acute HF.

**Methods:** This was a retrospective study of 155 patients admitted for acute HF. Cardiorenal syndrome was defined as an increase in serum creatinine of  $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ . Clinical, laboratory and echocardiographic parameters were analyzed and compared. Mortality was assessed at 30 and 90 days.

**Results:** Cardiorenal syndrome occurred in 46 patients (29.7%),  $5.4 \pm 4.4$  days after admission; 66.7% (n=24) did not recover baseline creatinine levels. The factors associated with cardiorenal syndrome were older age, chronic renal failure, moderate to severe mitral regurgitation, higher admission blood urea nitrogen, creatinine and troponin I, and lower glomerular filtration rate. Patients who developed cardiorenal syndrome had longer hospital stay, were treated with higher daily doses of intravenous furosemide, and more often required inotropic support and renal replacement therapy. They had higher in-hospital and 30-day mortality, and multivariate analysis identified cardiorenal syndrome as an independent predictor of in-hospital mortality.

**Conclusions:** Renal dysfunction is common in acute HF patients, with a negative impact on prognosis, which highlights the importance of preventing kidney damage through the use of new therapeutic strategies and identification of novel biomarkers.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introdução**

Com uma prevalência superior a cinco milhões de casos e quase um milhão de altas hospitalares por ano, a insuficiência cardíaca (IC) representa um desafio terapêutico crescente na era da cardiologia moderna<sup>1</sup>.

A disfunção renal é um achado frequente nos doentes com IC, sendo um fator independente de prognóstico, mesmo em doentes com pequenas alterações na função renal<sup>2-4</sup>. Várias análises retrospectivas e registos prospetivos investigaram o impacto prognóstico da disfunção renal na IC aguda<sup>5-8</sup>.

Numa análise do registo *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE), apenas 9% dos 118 465 doentes internados por IC aguda apresentavam função renal normal (definida como uma taxa de filtração glomerular [TFG]  $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )<sup>7</sup>. Já a disfunção moderada a grave foi relatada em 30-35% dos casos<sup>3,5,9</sup>.

Os internamentos por IC acompanham-se de deterioração da função renal em 30-50% dos casos, dependendo da definição utilizada, associando-se esta intercorrência a internamentos mais prolongados, despesas de saúde mais elevadas, maior taxa de mortalidade intra-hospitalar, de reinternamentos e de mortalidade após a alta<sup>3,5,6,9</sup>.

Apesar da sólida evidência existente quanto ao impacto negativo do agravamento da função renal durante o tratamento da IC aguda, a fisiopatologia da síndrome cardiorenal (SCR) permanece não esclarecida. De igual modo, a ausência de uma definição consensual contribui para alguma falta de clareza no diagnóstico e tratamento desta entidade<sup>10</sup>.

Recentemente foi defendida uma definição de SCR mais articulada<sup>11</sup>, tendo sido proposta uma nova classificação

etiológica<sup>12</sup>. Foi feita uma subdivisão da SCR em cinco tipos, tentando promover uma abordagem mais concisa e lógica<sup>12</sup>. O nosso estudo aborda o tipo 1 de SCR (SCR agudo), caracterizado por uma deterioração rápida da função cardíaca, levando à lesão renal aguda<sup>12</sup>. Os mecanismos pelos quais a IC aguda causa agravamento da função renal são múltiplos e complexos<sup>13</sup>. Num sentido lato, as causas de disfunção renal durante a terapêutica anticongestiva podem ser divididas em: pré-renais (IC de baixo débito ou hipotensão); renais (exposição a produto de contraste, ateroembolismo, drogas nefrotóxicas, diuréticos) e pós-renais (nefropatia obstrutiva ou hipertensão intra-abdominal)<sup>14</sup>. A importância clínica de cada um destes mecanismos varia com o doente e com a situação clínica.

Doentes com IC aguda e disfunção renal são um desafio clínico singular e exigente para o médico.

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a incidência de SCR, definido como um aumento absoluto na creatinina sérica, o momento em que ocorre, os fatores de risco e o seu valor prognóstico, numa série consecutiva de doentes internados por IC aguda. Este trabalho visou ainda fazer uma análise descritiva, pormenorizada, da evolução da função renal durante o internamento. Foram excluídos doentes com doença renal crónica terminal.

**População e métodos****Doentes**

Análise retrospectiva de 155 doentes consecutivos (50,3% do sexo masculino; idade  $74,1 \pm 10,7$  anos), internados

num serviço de cardiologia de um hospital central por IC aguda, satisfazendo os critérios de diagnóstico desta entidade estabelecidos pelas *Guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>15</sup>. Foram excluídos doentes com doença renal crónica terminal (em programa de hemodiálise regular ou com TFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## Dados clínicos e valores laboratoriais analisados

Dos registos médicos dos doentes foram obtidos os seguintes valores: ureia e creatinina da admissão e da alta; valor máximo de ureia e de creatinina durante o internamento, bem como o dia em que foi atingido. A TFG (à admissão, à alta e a correspondente ao valor máximo de creatinina) foi calculada usando a fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), que foi demonstrada como sendo o melhor método de avaliação indireta da função renal nos doentes com IC<sup>16</sup>.

Adicionalmente às características clínicas padrão, foram colhidos à admissão os seguintes dados para análise estatística: classe da *New York Heart Association* (NYHA), classificação clínica da apresentação (definida de acordo com as *Guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia)<sup>15</sup>, ritmo e frequência cardíacos, pressão arterial sistólica; etiologia e fator precipitante da insuficiência cardíaca. Para além dos parâmetros de função renal, foram obtidos os seguintes valores à admissão: hemoglobina; NT-pro-BNP; troponina I; sódio; potássio; ácido úrico; albumina; TGO; TGP e bilirrubina total. Nos doentes que realizaram ecocardiograma transtorácico, avaliámos a função sistólica global (com determinação da fração de ejeção), as dimensões do ventrículo esquerdo, a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e a presença de insuficiência mitral. Do tratamento a que estes doentes foram submetidos registaram-se os seguintes parâmetros: a dose diária máxima de furosemida; uso de vasodilatadores endovenosos, inotrópicos (dopamina e/ou dobutamina), levosimendan; recurso a ventilação não invasiva e a técnica de substituição da função renal (ultrafiltração/hemodiálise). Foi ainda registada a medicação da alta e o número de dias de internamento.

Foi feito um seguimento por contacto telefónico para avaliar a sobrevida dos doentes aos 30 e aos 90 dias.

## Definição de síndrome cardiorenal

De acordo com estudos anteriores<sup>3,5,6</sup>, definimos SCR como um aumento  $\geq$  a 26,5  $\mu\text{mol/L}$  na creatinina sérica relativamente ao valor da admissão. Este valor já demonstrou ter a maior sensibilidade e especificidade para mortalidade intra-hospitalar e tempo de internamento em trabalhos anteriores<sup>5</sup>. O agravamento da função renal foi definido como transitório quando os níveis de creatinina voltaram aos valores basais antes da alta.

## Análise estatística

A análise estatística foi realizada com SPSS para Windows, versão 17.0. As variáveis nominais foram expressas como contagens e percentagens. Foi feita comparação

de variáveis nominais (combinação de frequências) com o teste  $\chi^2$ . As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão, aplicou-se o teste t de *Student* para comparar variáveis com distribuição normal e o teste Mann-Whitney U para comparar variáveis que não respeitavam uma distribuição normal. Foi elaborado um modelo preditor de SCR através de regressão logística binária, que incluiu todas as variáveis que apresentaram associação com SCR em análise univariada. Foram considerados dois *endpoints*: número de dias de internamento e mortalidade (intra-hospitalar, aos 30 e aos 90 dias). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

### Características da população do estudo

A população do estudo consistiu em 155 doentes; 50,3% do sexo masculino, com idade  $74,1 \pm 10,7$  anos.

Antecedentes pessoais: 67,1% hipertensão arterial; 30,3% diabetes *mellitus*; 29,7% doença coronária; 37,4% doença pulmonar obstrutiva crónica e 34,2% doença renal crónica.

A função sistólica estava preservada (fração de ejeção  $\geq 50\%$ ) em 48,4% dos doentes.

A etiologia mais frequente da insuficiência cardíaca foi doença valvular (42,6%), seguida de doença coronária (27,1%) e hipertensão arterial (18,7%). Os dois fatores precipitantes mais frequentes foram: taquiarritmia supraventricular (23,9%) e infeção respiratória (18,7%); não tendo sido identificado em 29,7% dos doentes. Na admissão, a maioria dos doentes (66,5%) encontrava-se em classe III da NYHA, sendo a insuficiência cardíaca crónica descompensada a forma clínica de apresentação mais frequente (81,9%).

Na altura do internamento, a pressão arterial sistólica (PAS) era de  $127 \pm 28$  mmHg; a frequência cardíaca de  $93 \pm 20$  bpm, estando 43,9% dos doentes em ritmo sinusal e 56,1% em fibrilhação auricular.

Desenvolveram SCR 46 doentes (29,7%);  $5,4 \pm 4,4$  dias após a admissão, com um aumento médio da creatinina nestes doentes de  $62,1 \pm 50,8$   $\mu\text{mol/L}$ .

A duração do internamento foi de  $11,6 \pm 7,3$  dias. A mortalidade intra-hospitalar foi de 9% ( $n = 14$ ) e durante o seguimento faleceram mais 14 doentes. Foram perdidos no seguimento quatro (2,6%) doentes.

### Características dos doentes com síndrome cardiorenal

Na [Tabela 1](#) mostra-se uma análise comparativa das características de base dos doentes, divididos consoante o desenvolvimento ou não de SCR.

Na [Tabela 2](#) encontra-se a análise comparativa dos valores laboratoriais na admissão e dados ecocardiográficos entre os dois grupos de doentes.

Durante o internamento o grupo de doentes com SCR foi medicado com doses diárias mais elevadas de furosemida (dose diária máxima –  $163 \pm 114$  mg *versus*  $104 \pm 70$  mg;  $p < 0,001$ ); necessitou mais frequentemente de inotrópicos (26,1 *versus* 7,3%;  $p = 0,002$ ) e de técnica de substituição da função renal (15,2 *versus* 0%;  $p < 0,001$ ). Não foram

**Tabela 1** Análise comparativa das características de base dos doentes

	Sem SCR (n = 109)	Com SCR (n = 46)	p
<i>Idade (anos)</i>	72,6 ± 11,2	77,7 ± 8,3	0,006
<i>Sexo masculino (n, %)</i>	55 (50,5)	23 (50)	0,958
<i>Hipertensão arterial (n, %)</i>	74 (67,9)	30 (65,2)	0,746
<i>Diabetes mellitus (n, %)</i>	30 (27,5)	17 (36,9)	0,243
<i>Doença coronária (n, %)</i>	33 (30,3)	13 (28,3)	0,776
<i>Doença pulmonar obstrutiva crónica (n, %)</i>	36 (33)	22 (47,8)	0,082
<i>Doença renal crónica (n, %)</i>	30 (27,5)	23 (50)	0,007
<i>FEVE &lt; 50% (n, %)</i>	47 (43,1)	19 (41,3)	0,779
<i>Etiologia da insuficiência cardíaca (n, %)</i>			
Doença valvular	46 (42,2)	20 (43,5)	0,919
Doença coronária	30 (27,5)	12 (26,1)	0,829
<i>Fator precipitante (n, %)</i>			
Taquiarritmia supraventricular	24 (22)	13 (28,3)	0,405
Infeção respiratória	21 (19,3)	8 (17,4)	0,785
Não identificado	34 (31,2)	12 (26,1)	0,525
<i>Classe NYHA (n, %)</i>			
Classe III	71 (65,1)	32 (69,6)	0,644
Classe IV	36 (33)	14 (30,4)	0,725
<i>Classificação clínica da apresentação (n, %)</i>			
IC crónica descompensada	92 (84,4)	35 (76,1)	0,174
IC crónica descompensada + EAP	7 (6,4)	3 (6,5)	0,993
<i>Pressão arterial sistólica (mmHg)</i>	128 ± 29	124 ± 25	0,485
<i>Pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg (n, %)</i>	11 (10,5)	6,7 (3)	0,462
<i>Pressão arterial diastólica (mmHg)</i>	72 ± 17	69 ± 17	0,373
<i>Frequência cardíaca (batimentos/minuto)</i>	94 ± 30	94 ± 31	0,991
<i>Ritmo sinusal (n, %)</i>	50 (45,9)	18 (39,1)	0,440
<i>Fibrilhação auricular (n, %)</i>	59 (54,1)	28 (60,9)	0,440

EAP: edema agudo do pulmão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*; SCR: síndrome cardiorenal.

**Tabela 2** Análise comparativa de valores laboratoriais na admissão e parâmetros ecocardiográficos

	Sem SCR (n = 109)	Com SCR (n = 46)	p
<i>Valores laboratoriais</i>			
Ureia, mmol/L	11,2 ± 6,8	15,4 ± 11,1	0,038
Creatinina, umol/L	113,2 ± 50,0	157,7 ± 90,2	0,003
TFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	58,95 ± 26,23	43,05 ± 19,85	< 0,001
Hemoglobina, g/dL	12,7 ± 2,2	12,2 ± 1,9	0,187
NT-pro-BNP, pg/mL	9.896 ± 16.738	11.493 ± 12.319	0,066
Troponina I, ng/mL	1,01 ± 5,96	2,53 ± 11,69	0,045
Sódio, mmol/L	138,4 ± 5,2	138,6 ± 4,6	0,989
Potássio, mmol/L	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,7	0,43
Ácido úrico, mmol/L	483 ± 159	492 ± 176	0,782
Albumina, g/L	36,7 ± 5,0	36,1 ± 5,2	0,465
TGO, U/L	92 ± 393	260 ± 1.133	0,717
TGP, U/L	76 ± 231	145 ± 500	0,867
Bilirrubina total, umol/L	14,8 ± 10,4	16,1 ± 14,2	0,697
<i>Parâmetros cocardiográficos</i>			
FEVE < 50% (n, %)	47 (43,1)	26 (56,6)	0,779
Dilatação do ventrículo esquerdo (n, %)	43 (43,4)	15 (39,5)	0,674
PSAP, mmHg	48 ± 20	48 ± 12	0,395
Insuficiência mitral ≥ moderada (n, %)	46 (45,1)	26 (68,4)	0,014

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica na artéria pulmonar; SCR: síndrome cardiorenal; TFG: taxa de filtração glomerular.

**Tabela 3** Caracterização e comparação dos valores extremos da função renal

	Sem SCR (n = 109)	Com SCR (n = 46)	p
Valor máximo de ureia, mmol/L	13 ± 6,7	23,2 ± 13,0	< 0,001
Dia de ureia máxima	4,7 ± 4,0	7,3 ± 5,7	0,002
Valor máximo de creatinina, umol/L	122,9 ± 47,5	219,8 ± 120,7	< 0,001
Dia de creatinina máxima	4,2 ± 3,8	7,3 ± 5,3	< 0,001
Valor mínimo de TFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	51,32 ± 19,34	28,61 ± 12,55	< 0,001

SCR: síndrome cardiorenal; TFG: taxa de filtração glomerular.

**Tabela 4** Fatores preditores de SCR determinados por regressão logística binária

Preditores de SCR	Odds ratio (IC 95%)	p
Creatinina na admissão, umol/L	1.011 (1.004-1.018)	0,001
Dose diária máxima de furosemida, mg	1,01 (1.002-1.019)	0,017
Insuficiência mitral ≥ moderada	3,49 (1.285-9.478)	0,014

SCR: síndrome cardiorenal.

detetadas diferenças no uso de vasodilatadores endovenosos (24,8 *versus* 23,9%;  $p=0,392$ ), levosimendan (3,7 *versus* 6,5%;  $p=0,435$ ) e ventilação não invasiva (7,3 *versus* 15,2%;  $p=0,130$ ).

A **Tabela 3** caracteriza e compara, nos dois grupos de doentes, os valores extremos dos parâmetros de função renal.

A regressão logística permitiu obter um modelo preditor de SCR que inclui a creatinina na admissão, a dose máxima diária de furosemida e a presença de insuficiência mitral, que se ajusta bem aos dados (*Hosmer and Lemeshow test*  $p=0,340$ ) e que explica 31,8% da variabilidade da presença de SCR (*Nagelkerke R square*) – **Tabela 4**.

## Significado clínico e prognóstico de síndrome cardiorenal

A duração do internamento foi maior nos doentes que desenvolveram SCR (14,1 ± 10,2 *versus* 10,5 ± 5,4;  $p=0,008$ ). Dos doentes que desenvolveram SCR e que não faleceram, 66,7% (n=24) não recuperaram os níveis basais de creatinina. Na **Tabela 5** caracteriza-se a função renal à data da alta e a diferença com os valores da admissão, dos doentes que não faleceram.

Na altura da alta ambos os grupos foram medicados com doses semelhantes de furosemida (70 ± 26 mg *versus* 66 mg ± 28 mg;  $p=0,370$ ) e a proporção de doentes que recebeu IECA/ARA (81,7 *versus* 82,9%;  $p=0,881$ ),

beta-bloqueante (44,2 *versus* 28,6%;  $p=0,102$ ) e digoxina (30,8 *versus* 17,1%;  $p=0,118$ ) não foi significativamente diferente. Observou-se uma tendência para os doentes com SCR serem menos medicados com antagonistas da aldosterona (56,7 *versus* 40%;  $p=0,086$ ).

Os doentes com SCR apresentaram maior mortalidade no internamento (19,6 *versus* 3,7%;  $p=0,001$ ; OR=6,4) e aos 30 dias (22,7 *versus* 6,5%;  $p=0,004$ ; OR=4,2), mantendo-se com esta tendência aos 90 dias (27,3 *versus* 15%;  $p=0,077$ ). Em análise multivariada, a ocorrência de SCR permaneceu como um fator independente associado a maior mortalidade intra-hospitalar.

## Discussão

### Características dos doentes e prevalência de síndrome cardiorenal

Quanto às características de base dos doentes, contrariamente às casuísticas mais atuais dos países desenvolvidos<sup>1</sup> a nossa principal etiologia da IC foi a doença valvular e não a doença coronária. Esta diferença provavelmente dever-se-á à idade da nossa população e ao facto de a causa isquémica só ter sido considerada na presença de antecedentes de síndrome coronária aguda ou isquemia documentada. Assim, em alguns casos a presença de insuficiência mitral poderá ser consequência de doença coronária não documentada.

**Tabela 5** Função renal à data da alta dos doentes que não faleceram e comparação com a admissão

	Sem SCR (n = 105)	Com SCR (n = 36)	p
Ureia, mmol/L	10,2 ± 4,9	15,0 ± 6,2	< 0,001
Ureia (valor alta – admissão), mmol/L	-0,8 ± 5,1	3,0 ± 6,2	0,001
Creatinina, umol/L	106,2 ± 37,7	153,0 ± 61,7	< 0,001
Creatinina (valor alta – admissão), umol/L	-6,3 ± 25,9	8,7 ± 54,4	< 0,001
TFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	59,59 ± 22,51	38,21 ± 13,93	< 0,001

SCR: síndrome cardiorenal; TFG: taxa de filtração glomerular.

O presente estudo adiciona força à crescente evidência de que a SCR é comum entre os doentes internados com IC aguda e que se associa a pior prognóstico (internamentos mais longos e maior taxa de mortalidade)<sup>3,5,6,9</sup>.

Neste trabalho os achados mais relevantes foram os seguintes:

- 1) Cerca de um terço dos doentes desenvolveu SCR, definido como um aumento da creatinina sérica  $\geq$  a 26,5  $\mu\text{mol/L}$ .
- 2) Algumas características de base associam-se e predizem o desenvolvimento de SCR.
- 3) SCR permanece como um poderoso preditor de mortalidade intra-hospitalar.

Comparativamente com estudos anteriores<sup>3,5,6</sup>, obtivemos uma incidência semelhante de SCR; ocorrendo também numa fase relativamente precoce do internamento (por volta do quinto dia)<sup>5,6</sup>. Este achado sugere que o agravamento da função renal se relaciona mais com mecanismos inerentes à IC ou com o impacto da terapêutica administrada durante a admissão do que com um agravamento clínico progressivo durante um internamento prolongado<sup>6</sup>. Este estudo também confirmou a associação de certas características de base com o desenvolvimento de SCR, nomeadamente idades mais avançadas e antecedentes de doença renal crónica (traduzidos numa pior função renal à admissão)<sup>3,6,13</sup>. Curiosamente, o grupo de doentes que desenvolveu SCR apresentou valores de TFG à admissão significativamente mais baixos do que os encontrados noutros estudos<sup>8,17</sup>. Contrariamente a estudos prévios, no nosso trabalho não se verificou associação de desenvolvimento de SCR com: antecedentes de insuficiência cardíaca<sup>6</sup>; diabetes *mellitus* prévia<sup>3,6</sup>; pressão sistólica elevada na admissão<sup>3,6</sup>; taquicardia<sup>3</sup> ou sexo feminino<sup>3</sup>. Estas diferenças podem estar relacionadas com a pequena dimensão da nossa amostra.

Quanto aos parâmetros ecocardiográficos é relevante referir que também no nosso estudo a SCR foi igualmente prevalente em doentes com IC e fração de ejeção normal *versus* fração de ejeção diminuída<sup>6</sup>. Na revisão feita da literatura, apenas foi encontrado um estudo<sup>18</sup> que relacionou disfunção renal com insuficiência mitral, realizado em doentes com IC crónica, tendo identificado esta valvulopatia como um fator preditor de insuficiência renal, independente da idade.

Apesar de evidência recente<sup>13</sup> ter demonstrado que a TFG, determinada pela fórmula MDRD, é um melhor avaliador da função renal nos doentes com IC, comparativamente com a creatinina sérica que muitas vezes sobrestima a função renal, particularmente nas mulheres idosas, no nosso estudo foi, contudo, a creatinina sérica da admissão que se mostrou como fator preditor de SCR.

### Causas de síndrome cardiorrenal

Os mecanismos que podem causar SCR em doentes com IC aguda são múltiplos e incompletamente compreendidos<sup>4,19</sup>. A redução da perfusão renal secundária à diminuição do débito cardíaco é um mecanismo intuitivo e largamente defendido<sup>20</sup>. Contudo, o desenvolvimento de SCR, mais frequentemente ocorre numa fase precoce do tratamento

da IC aguda, quando os doentes ainda se encontram francamente hipervolémicos<sup>5</sup>, como foi mostrado no nosso estudo. Também Ljungman et al.<sup>21</sup> mostraram que o fluxo sanguíneo renal é preservado até o débito cardíaco ser inferior a 1,5 L/m<sup>2</sup>. Assim, a hipótese simplista de que o agravamento da função renal é uma consequência da depleção de volume intravascular, provavelmente é imprecisa e certamente não identifica uma estratégia terapêutica satisfatória (reposição de volume) em doentes persistentemente congestivos com SCR<sup>13</sup>. Evidência recente<sup>14</sup> tem vindo a enfatizar a importância da hipertensão venosa renal na fisiopatologia da SCR. No nosso trabalho não foi verificada qualquer associação entre a pressão arterial sistólica da artéria pulmonar e SCR. Infelizmente, terapêutica com efeito demonstrado nas pressões de enchimento (p. ex. nitroglicerina, nesiritide, nitroprussiato de sódio) não mostrou impacto na diminuição da incidência de SCR durante o tratamento da IC aguda<sup>22</sup>.

As terapêuticas instituídas nos doentes com IC aguda são outra causa potencial de SCR, com hipovolemia associada a diurese excessiva, introdução precoce de IECA e hipotensão.

Consistente com os nossos resultados, os estudos em que foi avaliada a associação entre a medicação intra-hospitalar e o desenvolvimento de SCR constataram que doses mais elevadas de diuréticos da ansa eram usadas em doentes com SCR<sup>3,6,17</sup>. É um facto que o tratamento com doses mais elevadas de furosemida se associa a pior prognóstico<sup>23</sup> e o desenvolvimento de SCR pode ser um mecanismo potencial. Por outro lado, não podemos excluir a possibilidade da administração de doses mais elevadas de diuréticos ser uma consequência, e não uma causa, de IC mais avançada com insuficiência renal coexistente. Neste caso, seria apenas um marcador de pior prognóstico, mais do que um mecanismo.

### Significado clínico e prognóstico de síndrome cardiorrenal

Tal como foi mostrado no registo ADHERE, também o nosso estudo revelou que foi no grupo de doentes que desenvolveu agravamento da função renal que se observou a utilização de doses mais elevadas de diuréticos, escalonamento terapêutico (com uso de inotrópicos e técnicas de substituição renal) e maior risco de mortalidade intra-hospitalar. Não existem dados prospetivos sobre o benefício clínico da «dose renal» de dopamina na IC aguda e os dados retrospectivos demonstram um efeito adverso da utilização de inotrópicos na morbidade e mortalidade<sup>24</sup>.

De acordo com estudos anteriores<sup>3,5,6</sup>, mostrámos que a SCR se associa a internamentos mais prolongados, podendo isto ser importante tanto no que se refere à qualidade de vida como às despesas de saúde. Esta maior duração do internamento pode dever-se à necessidade de adiar a introdução do IECA/ARA ou do beta-bloqueante, e de permitir a recuperação da função renal antes da alta. Consistentemente, os valores de creatinina sérica à data da alta foram menores do que o valor máximo atingido nos doentes que desenvolveram SCR, embora a maioria dos doentes não tenha chegado a recuperar os níveis basais de creatinina.

Também no nosso estudo o desenvolvimento de SCR foi um fator preditor de mortalidade intra-hospitalar<sup>3,5,6</sup>. Confirmámos ainda que a SCR se associa a pior prognóstico após a alta<sup>3,6,9</sup>.

Independentemente destes resultados, ainda não está completamente esclarecido se o agravamento da função renal em si contribui para o aumento da mortalidade ou se é apenas um marcador de disfunção cardíaca e/ou renal mais severa<sup>6,13</sup>.

## Limitações do estudo

O nosso estudo é limitado pelo número relativamente pequeno de doentes. Contudo, como salientou o cálculo do poder estatístico, o tamanho do grupo foi suficiente para identificar a SCR como um fator preditor de prognóstico, que era um dos principais objetivos deste trabalho.

Outra limitação foi o facto de não termos investigado, durante o internamento, a escolha de certos medicamentos (p. ex. IECA/ARA, beta-bloqueante, antagonistas da aldosterona), bem como o momento da sua introdução e respetiva dose.

Como em qualquer estudo retrospectivo fomos limitados pela informação que se encontra disponível nos ficheiros clínicos dos doentes.

## Conclusões

Após a admissão por IC aguda, o desenvolvimento de SCR é frequente, mesmo após a exclusão de doentes com doença renal crónica terminal.

A creatinina sérica da admissão, doses mais altas de furosemida e a presença de insuficiência mitral moderada/severa foram identificadas como fatores preditores de SCR.

O grupo de doentes que desenvolveu SCR foi tratado com doses diárias máximas mais elevadas de furosemida, mais frequentemente necessitou de inotrópicos e de técnica de substituição da função renal. O desenvolvimento de SCR associou-se a internamentos mais prolongados, maior mortalidade intra-hospitalar e a médio prazo.

Embora existam várias estratégias terapêuticas plausíveis para abordagem da SCR, nenhum estudo aleatorizado mostrou impacto positivo nesta intercorrência.

Assim, vários estudos (alguns dos quais dinamizados pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute's Heart Failure Network*<sup>25</sup>) estão a decorrer no sentido de avaliar estratégias terapêuticas neste grupo de doentes, bem como identificar novos biomarcadores de lesão renal passíveis de serem utilizados na identificação precoce dos doentes em risco de desenvolver SCR.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:c21–181.
2. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:681–9.
3. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;85:1110–3.
4. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation*. 2004;110:1514–7.
5. Gottlieb S, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal failure in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:136–41.
6. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:61–7.
7. Heywood J, Fonarow G, Costanzo M, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE Database. *J Card Fail*. 2007;13:422–30.
8. Logeart D, Tabet J-Y, Hittinger L, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcomes. *Int J Cardiol*. 2008;127:228–32.
9. Akhter MW, Aronson D, Bitar F, et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;94:957–60.
10. Patel J, Heywood JT. Management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2006;8:211–6.
11. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*. 2008;34:957–62.
12. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527–39.
13. Liang KV, Williams AW, Greene EL, et al. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med*. 2008;36:S75–88.
14. Shah RV, Givertz MM. Managing acute renal failure in patients with acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(3):176–81.
15. Dickstein K, Cohen-Solal, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008;29:2388–442.
16. O'Meara E, Chong KS, Gardner RS, et al. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:63–7.
17. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical

- implications and prognostic significance. *Eur Heart J.* 2008;10:188–95.
18. Shutov AM, Kurzina EV, Serov VA, et al. Renal dysfunction and mitral regurgitation in patients with chronic heart failure. *Klin Med (Mosk).* 2008;86:32–5.
  19. Lapman PG, Golduber GN, le Jemtel TH. Heart failure treatment and renal function. *Am Heart J.* 2004;147:193–4.
  20. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, et al. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1984;69:57–64.
  21. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure: Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs.* 1990;39 Suppl 4:10–21.
  22. Sackner-Bernstein J, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:1900–5.
  23. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002;144:31–8.
  24. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:57–64.
  25. Heart Failure Network [acessado em Jan 2010]. Disponível em: <http://www.hfnetwork.org>