

SÍNDROME CARDIORRENAL, RENOCÁRDICA, OU...? CARDIORENAL SYNDROME, RENOCARDIAC SYNDROME, OR...

Enio Marcio Maia Guerra¹, Thaisa Minata Simabukuro²

RESUMO

O desempenho cardíaco e a função renal são estreitamente interligados tanto fisiologicamente quanto em situações de doença. A visão reducionista dos rins como simples filtros, sofrendo os efeitos danosos de uma bomba em falência, tem sido substituída pela compreensão das complexas interações entre estes dois órgãos. Ambos são reguladores de funções vitais como, por exemplo, pressão arterial, resistência vascular periférica, diurese, natriurese, homeostase do volume circulante, perfusão periférica e oxigenação tissular. Embora as primeiras descrições da entidade nosológica que envolvem estes dois órgãos tenham mais de 100 anos, só recentemente a síndrome cardiorrenal foi definida como uma desordem fisiopatológica na qual a disfunção aguda ou crônica de um órgão pode induzir disfunção aguda ou crônica no outro. Neste artigo revisamos as interações desta complexa simbiose rim-coração, tanto em condições fisiológicas como em situações patológicas.

Descritores: síndrome cardiorrenal, síndrome renocárdica, anemia, insuficiência renal, insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

The cardiac performance and renal function are intrinsically linked both in physiological conditions and disease situation. There is a trend to replace the reductionist view of the kidney as a simple filter, suffering the ill effects of a failing pump, by our understanding of the complex interactions between these two organs. Both regulate vital functions as arterial pressure, peripheral vascular resistance, diuresis, natriuresis, circulating volume homeostasis, peripheral perfusion and tissue oxygenation. Albeit the first observations of this nosological entity were described more than one hundred years ago, only recently the cardiorenal syndrome was defined as a pathophysiological disorder in which acute or chronic dysfunction of one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other. The present paper reviews the interplay of the complex symbiosis between the heart and the kidney both in physiological conditions and disease situations.

Key-words: cardiorenal syndrome, renocardiatic syndrome, anemia, kidney failure, heart failure.

INTRODUÇÃO

Arthur Guyton (1919-2003) foi um fisiologista americano que se tornou famoso por seus experimentos da década de 50, estudando a fisiologia do débito cardíaco e suas relações com a circulação periférica. Os resultados destes trabalhos desafiaram o conhecimento tradicional que o coração

controlava, por si mesmo, o débito cardíaco. Guyton demonstrou, entretanto, que este era regulado, na realidade, pela necessidade dos tecidos por oxigênio. As “Curvas de Guyton” descrevem a relação entre as pressões atriais direitas e o débito cardíaco, estabelecendo as bases para a fisiologia da circulação.

O modelo circulatório de Guyton foi particularmente útil na exploração da ligação entre controle da pressão arterial em longo prazo e a regulação renal de água e sódio, mantendo o volume do líquido extracelular. A excreção de sódio é controlada através da integração de fatores regulatórios físicos, neurais e hormonais. Os principais sistemas envolvidos na retenção de sódio incluem o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático; os fatores natriuréticos, como o peptídeo natriurético atrial e o óxido nítrico, são fundamentais na promoção da excreção de sódio.¹

Os rins, assim como o coração, possuem funções endócrinas e são capazes de liberar mediadores celulares e humorais (Figura 1).

O atual estado de conhecimento mostra o conceito da regulação hemodinâmica do coração e dos rins como um sistema complexo e dinâmico, nos quais mudanças na função de um órgão podem levar a uma disfunção em espiral em ambos, alterando o balanço entre óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio, inflamação sistêmica, ativação dos sistemas nervoso simpático, sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a influência e a interação das várias substâncias, como endotelinas, prostaglandinas, vasopressina e peptídeos natriuréticos.²

Conhecemos agora o cenário da disfunção renal, a experiência cardíaca com vários graus de aterosclerose acelerada, hipertrofia ventricular esquerda e remodelamento, microangiopatia miocárdica e calcificação vascular, enquanto no cenário da disfunção cardíaca; hipoperfusão e excessiva ativação SRAA contribuem para a progressão da insuficiência renal.³

Além disso, tem-se uma constelação de potenciais fatores de risco modificáveis para doença cardiovascular que tem também alto risco para doença renal, assim como outros fatores, como tabagismo, hipertensão, dislipidemia, idade e diabetes são também fatores de progressão para a doença renal. Finalmente, a disfunção cardíaca e dos rins pode causar efeitos semelhantes como, por exemplo, a anemia, que pode contribuir para a piora da função de ambos os órgãos.²

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 11, n. 4, p. 5-9, 2009

1 - Professor do Depto. de Medicina - PUC-SP

2 - Residente em Nefrologia - PUC-SP

Recebido em 30/10/2009. Aceito para publicação em 17/11/2009.

Contato: eniommg.sor@terra.com.br

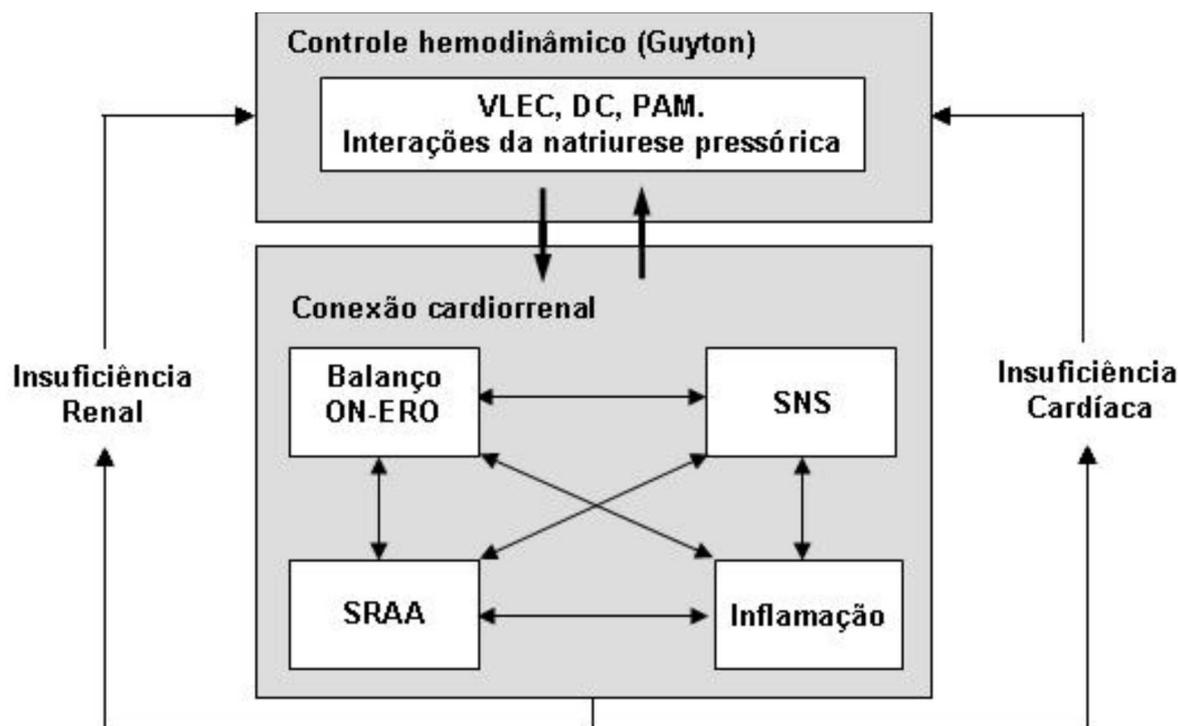


Figura 1. Bases fisiopatológicas da síndrome cardiorenal grave. Na falência de um dos órgãos, desenvolve-se um ciclo vicioso com interação e sinergia do sistema renina-angiotensina, do balanço óxido nítrico-espécies reativas ao oxigênio (ON-ERO), do sistema nervoso simpático (SNS) e da inflamação, denominado de conexão cardiorenal. VLEC, volume líquido extracelular; DC, débito cardíaco; PAM, pressão arterial média.

DISCUSSÃO

A função renal, refletida pela determinação da creatinina sérica, ou mais precisamente através da estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), tem sido considerada como o melhor fator preditivo de sobrevida cardiovascular e hospitalização em praticamente todas as populações.^{4,5,6,7}

Heywood,⁸ analisando uma população de 118.465 pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrou que a maioria deles (64%) apresentava insuficiência renal moderada (TFG < 60 ml/min).

Vários estudos identificaram fatores de risco para insuficiência renal em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. No estudo SOLVD - *Studies of Left Ventricular Dysfunction* -,⁹ os fatores que se correlacionaram com a piora da função renal, definida como um aumento do nível de creatinina sérica de 0,3 mg/dl, podem ser citados:

- Idade avançada;
- Baixa fração de ejeção;
- Elevado nível de creatinina basal;
- Baixa pressão sanguínea sistólica;
- Diabetes melito;
- Hipertensão;
- Uso de terapia antiplaquetária, diuréticos ou beta-bloqueadores.

Em agosto de 2004, o National Heart, Lung and Blood Institute reuniu um grupo de investigadores para avaliar o conhecimento sobre as interações entre o sistema cardiovascular e os rins e para propor recomendações para as investigações futuras (“Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease,” disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hd.htm>, acesso em 07/11/2009). Este grupo focou sua atenção sobre a situação na qual as respostas renais agudas e crônicas eram basicamente consideradas como resultantes de alterações primárias na função cardíaca.

Pouco tempo após, em face desta complexa interação, Ronco² propôs a redefinição desta entidade: síndrome cardiorenal é uma desordem fisiopatológica na qual a disfunção aguda ou crônica de um órgão pode induzir disfunção aguda ou crônica no outro. Para incluir a ampla gama de transtornos interrelacionados e para enfatizar a natureza bidirecional das interações cardiorenais, postulou a divisão em quatro categorias distintas, cujos títulos refletem a doença primária mais provável e o tempo de evolução. Uma quinta categoria foi considerada para acomodar as co-disfunções cardíacas e renais secundárias a uma doença sistêmica (Tabela).

Tabela. Classificação da Síndrome Cardiorenal

Tipo I. Síndrome cardiorenal aguda	Piora abrupta da função cardíaca (choque cardiogênico ou ICC agudamente descompensada) conduzindo à lesão renal aguda.
Tipo II. Síndrome cardiorenal crônica	Anormalidades crônicas na função cardíaca (ICC crônica) provocando doença renal crônica e potencialmente permanente.
Tipo III. Síndrome renocardiaca aguda	Piora abrupta da função renal (isquemia renal aguda ou glomerulonefrite) acarretando doença cardíaca aguda (insuficiência cardíaca, arritmia, isquemia).
Tipo IV. Síndrome renocardiaca crônica	Doença renal crônica (doença glomerular ou intersticial crônica) contribuindo para diminuição da função cardíaca, hipertrofia cardíaca e/ou aumento no risco de eventos cardiovasculares adversos.
Tipo V. Síndrome cardiorenal secundária	Condição sistêmica (<i>Diabetes mellitus</i> , sepsis), produzindo disfunção cardíaca e renal simultânea.

ICC, Insuficiência Cardíaca Congestiva

Mais recentemente especularam se a razão das elevadas taxas de morbi-mortalidade e hospitalização na ICC não poderiam ser atribuídas à anemia (Esquema: possível mecanismo para retenção hidrossalina e insuficiência cardíaca na anemia).^{10,11}

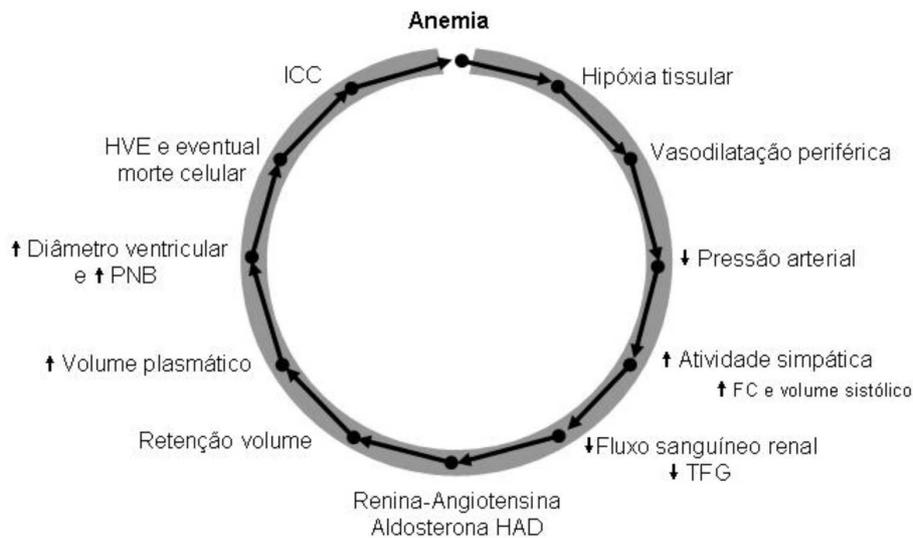
A doença renal crônica (DRC) pode ocasionar ou agravar tanto a anemia quanto a ICC. Esta pode provocar ou agravar a anemia e a DRC e, por fim, a anemia pode ocasionar ou agravar a ICC e a DRC. Esta interação entre as três condições foi denominada Síndrome Anêmica Cardiorenal. A implicação desta interação é que o controle adequado da ICC e da anemia poderia prevenir a progressão tanto da ICC quanto da DRC.

Anand¹² analisou todos os ensaios publicados sobre a utilização de agentes estimuladores de eritropoetina (AEE), evidenciando que os trabalhos pioneiros, com pequeno número de pacientes provenientes de um mesmo centro, demonstraram melhora no estado clínico e na função ventricular, quando estes agentes foram utilizados para o tratamento da anemia.

Entretanto, a recente publicação de um dos dois grandes trabalhos desenhados para analisar a redução da morbi-mortalidade cardiovascular com a utilização de AEE em pacientes diabéticos com insuficiência renal crônica fracassou em comprovar tais benefícios.¹³ Além disso, em sua conclusão, o estudo TREAT - Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy -, ressaltou que o uso de darbepoetina alfa esteve associado a risco aumentado de acidente vascular encefálico, risco este que para muitos dos envolvidos na elaboração da decisão clínica, superaria os benefícios potenciais.

O estudo RED-HF - Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure -,¹⁴ ainda está em andamento, devendo se completar quando aproximadamente 1.150 pacientes experimentarem o evento primário - morte ou internação por piora da insuficiência cardíaca.

Mecanismo para retenção hidrossalina e insuficiência cardíaca na anemia



Adaptado de Silverberg, 2006

FC, frequência cardíaca; HAD, hormônio antidiurético; PNB, peptídeo natriurético beta; HVE, hipertrofia ventricular esquerda

Fonte: Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol.* 2006; 26:296-306.

TRATAMENTO DA SÍNDROME CARDIORRENAL

Vários tratamentos têm sido propostos para tratar a insuficiência cardíaca aguda descompensada. Estes incluem a adição de diuréticos tiazídicos para neutralizar o aumento da reabsorção tubular distal de sódio, a adição de acetazolamida para tratar o aumento da reabsorção tubular proximal de sódio, a infusão constante de diuréticos de alça, doses supra-fisiológicas de peptídeos natriuréticos, antagonistas da vasopressina, bloqueadores do receptor de adenosina e dispositivos extracorpóreos, incluindo ultrafiltração e dispositivos de auxílio ventricular.

Tratamento da resistência ao diurético

A adição de um diurético tiazídico por sua ação no túbulo distal, pode atuar sinergicamente com diuréticos de alça em pacientes com resistência ao diurético, induzindo maior diurese. Este efeito sobre a função renal global e na sobrevida, entretanto, não está claro. A espironolactona e eplerenona são diuréticos leves, que agem distalmente no túbulo e que tem o benefício adicional de atenuar a resposta neuro hormonal renal inadequada à insuficiência cardíaca. Bloqueando o receptor mineralocorticóide, reduzem a hipotassemia induzida pelos diuréticos de alça e, conseqüentemente, diminuem a mortalidade na ICC. Finalmente, a infusão contínua de diuréticos de alça pode ser mais eficaz que em bolus, por reduzir os efeitos da avidez de sódio pós-diurese. Esta terapêutica está sob investigação em um largo estudo multicêntrico patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde americano.¹⁵

Terapia inotrópica

Embora os relatos iniciais tenham sido animadores, posteriormente a dopamina não se mostrou eficaz para melhora da sobrevida. De forma geral os inotrópicos, incluindo dopamina, dobutamina, milrinone e levosimendan, podem

melhorar inicialmente os parâmetros hemodinâmicos e a função renal, porém não há comprovação que estes agentes melhorem outros parâmetros, como a mortalidade.^{15,16}

Terapia com nesiritide

Peptídeos natriuréticos, incluindo o peptídeo natriurético atrial e o peptídeo natriurético tipo B (PNB), são liberados como uma resposta do miocárdio ao estiramento e induzem natriurese, vasodilatação e suprimem o SRAA e o sistema nervoso simpático. O PNB recombinante (nesiritide) foi desenvolvido como uma terapia inicial para melhorar a hemodinâmica renal e a diurese. Colucci¹⁷ demonstrou que a utilização desta droga poderia ser útil na melhoria dos sintomas e da hemodinâmica em pacientes internados por ICC descompensada. As investigações adicionais, entretanto, questionaram a eficácia e a segurança desta terapêutica com relação à função renal. Dois grandes estudos demonstraram a ausência de danos para este órgão, porém foram incapazes de evidenciar benefícios clínicos.^{18,19}

Antagonistas da vasopressina

A vasopressina promove retenção de água livre através da atuação sobre os receptores V₂ nos ductos coletores e através do estímulo ao receptor V₁, vasoconstrição. O bloqueio de suas ações poderia, portanto, diminuir a hipervolemia e reduzir a pós-carga. Dois antagonistas da vasopressina têm sido avaliados: conivaptan, um bloqueador do receptor V_{1a} e V₂; e tolvaptan, um bloqueador do receptor V₂ por via oral.

Georghiadis,²⁰ em estudo multicêntrico, demonstrou melhora na correção da volemia com o uso desta droga, sem alteração na pressão arterial, frequência cardíaca ou função renal. Uma análise *post hoc* deste estudo sugeriu uma redução de 60 dias na mortalidade. Konstam,²¹ entretanto, não foi capaz de demonstrar os benefícios desta terapêutica sobre a mortalidade ou a readmissão com insuficiência cardíaca.

Antagonistas do receptor da adenosina

A adenosina provoca vasoconstrição arteriolar aferente e aumenta a reabsorção tubular próxima de sódio. Esta ação é mediada através do receptor de adenosina A₁. Os estudos envolvendo o bloqueador deste receptor (KW-3902) ainda estão em fase II, porém os resultados iniciais confirmam a utilidade potencial desta droga em aumentar a diurese, reduzindo as necessidades dos diuréticos de alça, e na preservação da função renal.¹⁵

Ultrafiltração

A utilização de métodos extracorpóreos tem demonstrado aumento significativo na remoção de volume em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada, entretanto, observações de longo prazo não comprovam estes benefícios.¹⁵

CONCLUSÃO

Na ausência de estudos clínicos definitivos pode-se concluir mais uma vez, utilizando uma antiga máxima em Medicina, que a decisão sobre tratamento desta complexa síndrome de interrelação coração-rim deve ser baseada na combinação da condição do paciente e na compreensão e utilização das opções terapêuticas mais cautelosas e conservadoras.

REFERÊNCIAS

- Luetscher JA, Boyers DG, Cuthbertson JG, McMahan DF. A model of the human circulation: regulation by autonomic nervous system and renin-angiotensin system, and influence of blood volume on cardiac output and blood pressure. *Circ Res.* 1973; 32 Suppl 1:84-98.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intens Care Med.* 2008; 34:957-62.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J.* 2005; 26:11-17.
- 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. *Hypertension.* 2003; 42:1050-65.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13):1296-305.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004; 351(13):1285-95.
- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006; 113:671-8.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. 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(6):422-30.
- Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: Results from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am Heart J.* 1999; 138(5):849-55.
- Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and chronic heart failure: the cardiorenal anemia syndrome. *Transfusion Alter Transf Med.* 2009; 10:189-96.
- Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:639-47.
- Anand IS. Anemia and chronic heart failure. Implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:501-11.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al; the TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; Oct 30. [Epub ahead of print].
- McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, et al; RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail.* 2009, 11(8):795-801.
- Kociol R, Rogers J, Shaw A. Organ cross talk in the critically ill: the heart and kidney. *Blood Purif.* 2009; 27:311-20.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007; 297(17):1883-91.
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:246-53.
- Witteles RM, Kao D, Christopherson D, Matsuda K, Vagelos RH, Schreiber D, et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(19):1835-40.
- Yancy CW, Krum H, Massie BM, Silver MA, Stevenson LW, Cheng M, et al; FUSION II Investigators. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: Results of the second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) Trial. *Circ Heart Fail.* 2008; 1:9-16.
- Gheorghiane M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(16):1963-71.
- Konstam MA, Gheorghiane M, Burnett JC Jr, 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.