

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA CURSO DE MEDICINA**

**ANA MOURA VIEIRA**

**ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE COMPROMETIMENTO RENAL EM**

**PACIENTES COM DOENÇA CARDÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

  **2022**

**ANA MOURA VIEIRA**

**ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE COMPROMETIMENTO RENAL EM**

**PACIENTES COM DOENÇA CARDÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de

Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) como requisito para realização do TCC no componente Introdução à Metodologia da Pesquisa (IMP).

Orientadora: Fernanda Albuquerque da Silva

**SALVADOR**

**2022**

**Agradecimentos**

 Dedico esse TCC aos meus pais e a Fred por se fazerem presentes em todos os momentos da minha vida e me darem todo apoio desde a época do prévestibular até hoje. Agradeço também à minha orientadora, que me tranquilizou e deu todo suporte necessário para realizar esse trabalho.

**SUMÁRIO**

1. **PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO** 07
2. **INTRODUÇÃO** 08
3. **OBJETIVO** 09
4. **JUSTIFICATIVA**  10
5. **REVISÃO DE LITERATURA** 11
6. **MÉTODOS** 15
7. **RESULTADOS** 18
8. **DISCUSSÃO** 26
9. **CONCLUSÃO** 30
10. **REFERÊNCIAS** 31
11. **CRONOGRAMA** 33 **12. ORÇAMENTO** 34

**Resumo**

**Objetivo:** Avaliar a frequência da Lesão Renal Aguda em pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda.

**Métodos:** Revisão Sistemática. Foram pesquisados artigos observacionais de coorte e caso-controle, em português e inglês de 2012-2022, na plataforma PubMed. Foram incluídos 2 artigos via pesquisa manual.

**Resultados:** Dos 25 artigos encontrados, 3 artigos foram incluídos na revisão sistemática. Os estudos obtiveram resultados no valor da incidência de Síndrome Cardiorrenal tipo 1(SCR1), mas de forma não homogênea: 52,56%

[p<0,05], 1 foi de 10 casos para 1000 pessoas por dia de internação por Síndrome Coronariana Aguda desenvolveram SCR1 e 32% (creatinina sérica > ou igual a 0,5) 39,5% (creatinina sérica > ou igual a 0,3).

**Conclusão:** Os estudos indicaram que a frequência de Síndrome Cardiorrenal tipo 1 é significativa. No entanto, é preciso mais estudo sobre o tema para definir melhor os fatores de risco, padronizar critérios de diagnóstico e definir condutas mais assertivas a fim de obter melhores prognósticos.

**Palavras-chave:** Síndrome Cardiorrenal, Síndrome Cardiorrenal tipo 1, Lesão Renal Aguda, Insuficiência Cardíaca Aguda, Revisão Sistemática.

**Abstract**

***Objective:*** *To evaluate the frequency of Acute Kidney Injury in patients with Acute Heart Failure.*

***Methods:*** *Systematic Review. Observational cohort and case-control articles were searched, in Portuguese and English from 2012-2022, on the PubMed platform. 2 articles were included via manual search.*

***Results:*** *Of the 25 articles found, 3 articles were included in the systematic review. The studies obtained results in the incidence value of Cardiorenal Syndrome type 1 (CRS1), but in a non-homogeneous way: 52.56% [p<0.05], 1 was 10 cases for 1000 people per day of hospitalization for the Syndrome Acute Coronary Disease developed SCR1 and 32% (serum creatinine > or equal to 0.5) and 39.5% (serum creatinine > or equal to 0.3).*

***Conclusion****: Studies indicated that the frequency of type 1 Cardiorenal Syndrome is significant. However, more study is needed on the topic to better define risk factors, standardize diagnostic criteria and define more assertive approaches in order to obtain better prognoses.*

***Keywords****: Cardiorenal Syndrome, Cardiorenal Syndrome type 1, Acute Kidney Injury, Acute Heart Failure, Systematic Review.*

# 1 PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

Qual a frequência de comprometimento renal em pacientes com doença cardíaca.

**2 INTRODUÇÃO**

 A prevalência de pacientes com disfunção cardíaca e renal é comum no meio médico. Nesse sentido, tem-se utilizado o termo Síndrome Cardiorrenal (SCR) para englobar os quadros clínicos diversos, em que há uma relação e interação da deficiência cardíaca com o comprometimento dos rins.

 A Síndrome Cardiorrenal (SCR) é uma condição em que pacientes apresentam comprometimento dos sistemas renal e cardíaco, podendo ser desencadeada primeiramente por um sistema, que, por seguinte, leva ao acometimento do outro.

 O eixo dessa síndrome pode ser explicado, inicialmente, por um comprometimento cardíaco com um fluxo plasmático renal baixo e manutenção da taxa de filtração glomerular (TFG). Com o declínio da função cardíaca, há uma elevação da resistência da arteríola eferente e aumento da pressão hidrostática do capilar do glomérulo. Concomitantemente, ocorrem alterações na TFG e aumento da reabsorção de sódio. Também há liberação de fatores neurohormonais (arginina, vasopressina e endotelina) pela ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA), promovendo o efeito vasoconstritor na circulação sistêmica, aumento da reabsorção de água e preservação da TFG.

Dessa maneira, a literatura classifica a SCR em cinco tipos: Cardiorrenal Aguda (tipo1), Cardiorrenal Crônica (tipo 2), Nefrocardíaca Aguda (tipo 3), Nefrocardíaca Crônica (tipo 4), Secundária (tipo 5). Esse estudo tem como objetivo estudar a Síndrome Cardiorrenal tipo 1, a qual decorre de uma disfunção aguda cardíaca, causando, por conseguinte, uma Lesão Renal Aguda.

1. **OBJETIVO**
	1. **Primário**

Avaliar a frequência da Lesão Renal Aguda em pacientes cardiopatas com Insuficiência Cardíaca Aguda.

* 1. **Secundário**

Analisar a relação da Síndrome Cardiorrenal tipo 1 com variáveis clínicas.

#  4 JUSTIFICATIVA

 Dessa maneira, o aumento significante da incidência de pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda que desenvolveram Lesão Renal Aguda (LRA) é perceptível no ambiente hospitalar. Ademais, observa-se a elevação de mortalidade em pacientes com esse quadro clínico associada a evidências científicas escassas para manejo adequado desse grupo. Tendo em vista esse cenário agravante, é preciso analisar melhor a frequência dessa lesão renal em pacientes cardiopatas, buscando identificar os fatores de risco e comorbidades que influenciam no prognóstico desses indivíduos para futuramente promover uma conduta mais efetiva desses casos. Já que a literatura mostra de forma insuficiente uma terapia específica para esse grupo, a qual promova uma redução considerável da mortalidade ou minimize a dependência de diálise a longo prazo. Dessa forma, seria notável uma análise mais aprofundada sobre esse tema.

# 5 Revisão de Literatura

**Definição**

 A Síndrome Cardiorrenal é, por definição, o comprometimento das funções renais, que ocorrem durante a descompensação cardíaca dos pacientes (2). Existem cinco tipos de Síndrome Cardiorrenal, mas o tipo 1 será o objetivo deste estudo. Vide abaixo a tabela com a classificação dos tipos.

Tabela 1- Classificação da Síndrome Cardiorrenal

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tipo**  | **Denominação**  | **Descrição**  | **Exemplo**  |
| 1  | Cardiorrenal Aguda  | Insuficiência Cardíaca levando à Insuficiência Renal Aguda  | Síndrome Coronariana Aguda causando Insuficiência Cardíaca Aguda e Lesão Renal Aguda  |
| 2  | Cardiorrenal Crônica  | Insuficiência Cardíaca crônica levando à Insuficiência Renal  | Insuficiência Cardíaca Crônica  |
| 3  | Nefrocardíaca Aguda  | Insuficiência Renal Aguda levando à Insuficiência Cardíaca Aguda  | Cardiomiopatia Urêmica relacionada à Lesão Renal Aguda.  |
| 4  | Nefrocardíaca Crônica  | Insuficiência Renal Crônica levando à Insuficiência Cardíaca  | Hipertrofia do ventrículo esquerdo e Insuficiência cardíaca diastólica devido à Insuficiência Renal  |
| 5  | Secundária  | Doença sistêmica levando à insuficiência Renal e Cardíaca  | Sepse, Diabetes de Mellitus e Vasculite  |

Fonte: Ronco C, Bellasi A, di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2018;25(5):382–90.

 **Epidemiologia**

 De acordo com a literatura, a prevalência de insuficiência renal moderada a grave é de aproximadamente 30 a 60 por cento em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC), considerando que a Taxa de Filtração Glomerular desses pacientes seja inferior a 60 mL/min por 1,73 m2. (3-7) (6-10: referência no UpToDate)

 Em um trabalho de revisão sistemática de 16 estudos, foi analisada uma amostra com mais de 80.000 pacientes hospitalizados e não hospitalizados com Insuficiência Cardíaca. Desse grupo, a insuficiência renal, moderada a grave, apresentou-se em 29% desses pacientes. (3). (referência no UpToDate) Nesse sentido, estudos demonstram que pacientes - os quais estão realizando tratamento para IC aguda - frequentemente desenvolvem um aumento da creatinina sérica, que preenche os critérios para Síndrome Cardiorrenal tipo 1.(817) A elevação da creatinina sérica geralmente ocorre nos primeiros três a cinco dias de internação (9). Ademais, sabe-se que a Lesão Renal Aguda pode ser um fator de risco independente que favorece a mortalidade desses pacientes com tem Insuficiência Cardíaca Aguda, sobretudo os que tiveram Infarto Agudo do Miocárdio com Supra ST e que os têm fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzido. (1)

 Dessa maneira, entende-se que dentre os fatores de risco que contribuem para disfunção renal em pacientes durante a admissão por IC estão histórico de diabetes ou história prévia de IC, hipertensão não controlada e creatinina sérica de admissão de 1,5 mg/dL (133 micromol/L) ou superior. (9,10,18).

**Fisiopatologia**

 A Síndrome Cardiorrenal (SCR) tipo 1 é caracterizada pelo acometimento agudo das funções cardíacas, que, por conseguinte, promovem ao longo do processo uma Lesão Renal Aguda (LRA). (1).

 Inicialmente, a fisiopatologia dessa síndrome decorre de uma disfunção cardíaca aguda, como Insuficiência cardíaca descompensada (25% dos pacientes hospitalizados com SCR-1), tendo como principais causas as cardiopatias isquêmicas (Infarto Agudo do Miocárdio), complicações de cirurgias cardíacas e outras causas, como embolismo pulmonar e valvulopatias (1-2).

 Com o acometimento agudo do coração, o eixo da Síndrome Cardiorrenal se dá, inicialmente, pela redução do fluxo plasmático renal, com manutenção da taxa de filtração glomerular (TFG) às custas da elevação da resistência da arteríola eferente e da pressão hidrostática do capilar do glomérulo. Também há um aumento da reabsorção de sódio e de água (na alça de Henle). Somado a isso, alguns fatores neuro-hormonais, com arginina, vasopressina e endotelina, são liberados devido à ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

(RAA) e do Sistema Nervoso Simpático (SNS). Dessa maneira, esse conjunto de reações tem como resultado uma vasoconstrição da circulação sistêmica, preservação da TFG e aumento da reabsorção de água e sódio. (1)

 Essa ativação da RAA causa ativação do dinucleotídeo de nicotinamida adenina fosfato (reduzida) oxidase pela angiotensina 2, o que acarreta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Por conseguinte, há ativação do sistema do óxido nítrico (NO), o qual tem como efeitos: vasodilatação, natriurese e dessensibilização tubuloglomerular no mecanismo de feedback. Além disso, o NO inibe a proliferação celular, componentes da aterogênese, interação leucócito-células endoteliais, agregação, expressão de molécula de adesão do endotélio e aumenta a angiogênese ao aumentar o fator de crescimento endotelial. (1)

 Nesse sentido, há uma interação entre ERO e NO. Com a Lesão Renal Aguda, observa-se um desequilíbrio nessa relação NO-ERO, haja vista que há uma deficiência relativa de NO. Essa redução de NO, somada ao estresse oxidativo desse quadro clínico, favorece o agravamento dos problemas cardíacos, alimentando e agravando esse ciclo cardiorrenal. (1) Por fim, a literatura aponta que a proteína C- reativa está presente nesse processo e contribui para a patogênese, uma vez que tem efeito pró-inflamatório e pró-aterogênico. (1)

 Na fisiopatologia da SCR tipo 1, a Insuficiência Cardíaca Aguda leva à redução da TFG e da pressão arterial renal. Ademais, a disfunção do ventrículo esquerdo e direito causa congestão venosa sistêmica e baixo débito cardíaco. Em resposta a esses efeitos, há um aumento da pressão venosa central e pressão intra abdominal, além da ativação do SNS e Sistema Renina-Angiotensina. Em seguimento, há redução da pressão de perfusão renal, aumento da congestão e pressão venosa renal, o que leva a disfunção glomerular e dano tubular. Destarte, tem como resultado a Lesão Renal Aguda e elevação de alguns marcadores (peptídeo natriurético, creatinina sérica e biomarcadores sugestivos de inflamação). (1,2)

 A literatura divide os pacientes com esse tipo de SCR em quatro perfis diferentes: seco/úmido e frio/quente. Os pacientes com perfil úmido apresentam normalmente congestão pulmonar ou sistêmica, elevada pressão venosa central, a qual afeta a veia renal e pressão de perfusão renal diretamente. Essa elevação da pressão resulta no aumento da pressão intersticial e, consequentemente, com colapso tubular e declínio da TFG progressivamente. Já para o perfil frio, há uma redução do líquido extracelular e do fluxo sanguíneo dos rins, em virtude da vasoconstrição causada pela ativação do Sistema Nervoso Sistêmico e Sistema RAA. (1)

 Desse modo, as interações complexas entre o desequilíbrio NO-ERO, RAA, inflamação crônica e SNS - causadas pela descompensação cardíaca e renal- influenciam o controle hemodinâmico, acarretando no desenvolvimento dessa Síndrome Cardiorrenal tipo 1. (1)

1. **METODOLOGIA**

6.1 Desenho de estudo

 O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, guiada pelo protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).

6.2 Estratégia de Busca

 As buscas bibliográficas ocorreram durante o período de 30 de Abril de 2023 até 30 de Maio de 2023 – totalizando a duração de 1 mês para a coleta de artigos. Esse trabalho usará como plataforma de busca o PubMed. Quanto às estratégias de busca, têm-se que transcorreram individualmente, respeitando os seguintes descritores: Para primeira busca no PubMed ("Cardio Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Syndromes" OR "Cardio-Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Syndromes" OR "Reno-Cardiac Syndrome" OR "Reno Cardiac Syndrome" OR "Reno-Cardiac Syndromes" OR "Reno-Cardiac

Syndrome" OR "Renocardiac Syndrome" OR "Renocardiac Syndromes" OR

"Renocardiac Syndrome" OR "Cardiorenal Syndrome" OR "Cardiorenal Syndromes") AND (epidemiology OR prevalence) AND ("case-control"); e para segunda busca no PubMed com os descritores ("Cardiorenal Syndrome type 1" AND (epidemiology OR prevalence) AND ("case-control")).

6.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de Inclusão: Esse estudo analisa artigos científicos de coorte e casocontrole, em português e inglês de 2012-2022, que avaliam indivíduos com Insuficiência Cardíaca Aguda com acometimento renal com idade 18 anos ou mais.

Critérios de exclusão: Estudos que trabalham com gestantes e que envolveram pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. 6.4 Identificação e Seleção do Estudo

A identificação e seleção dos estudos acontecerá por meio do screening dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados a partir das buscas bibliográficas iniciais, para que sejam escolhidos somente aqueles que preencham corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Por conseguinte, os artigos serão lidos em sua íntegra, apenas por um examinador, a fim de assegurar o respeito aos critérios da revisão.

6.5 Extração de dados

Os dados serão extraídos dos artigos e serão organizados e sintetizados em uma planilha no Excel. Tais dados retirados da literatura devem mostrar e abranger a epidemiologia (frequência de comprometimento renal agudo em pacientes cardiopatas com Insuficiência Cardíaca Aguda) e as variáveis clínicas, como idade, sexo, Hipertensão Arterial Sistêmica, Dosagem do Fator Natriurético Atrial e do Fator Natriurético Cerebral, se possui acompanhamento com Nefrologista e se possui comorbidade (Diabetes de Mellitus).

 6.6 Aspectos de Interesse

Variáveis consideradas são: Idade, Sexo, Hipertensão Arterial Sistêmica, Acompanhamento com Nefrologista, Dosagem do fator Natriurético Atrial, Dosagem do Fator Natriurético Cerebral, Diabetes de Mellitus.

6.7 Avaliação da Qualidade Metodológica dos estudos selecionados

 Para avaliar a qualidade metodológica dos artigos selecionados será utilizado como referência o Protocolo STROBE para estudos observacionais. Como os artigos utilizados serão de tipos de estudo diferentes: caso-controle e coorte, essa avaliação metodológica irá analisar de acordo com duas listas de checagem diferentes: “STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of case-control studies” e “STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies”. Para calcular a idade média da amostra na Tabela 1, usei a fórmula de média combinada [Média combinada = ((N1 x X1) + (N2 x X2)) / (N1 + N2)] para o cálculo da idade média nos artigos (20) e (21), sendo N a quantidade de indíviduos no grupo caso e controle- diferenciando pelo número 1 ou 2, e X a idade dos respectivos grupos caso e controle, diferenciando pelo número 1 ou 2.

6.8 Análise Estatística

Nesse estudo não será feita uma metanálise.

6.9 Aspectos Éticos

Segundo a resolução 466/12 do Ministério da Saúde, a revisão sistemática de literatura não precisa submeter ao Comitê de Ética em Pesquisa.

# 7 RESULTADOS

**Identificação e Seleção dos Estudos**

Das 25 referências reunidas pela estratégia de busca no PubMed, a primeira busca com descritores ("Cardio Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Syndromes" OR "Cardio-Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Syndromes" OR "Reno-Cardiac Syndrome" OR "Reno Cardiac Syndrome" OR "Reno-Cardiac Syndromes" OR "Reno-Cardiac Syndrome" OR "Renocardiac Syndrome" OR "Renocardiac Syndromes" OR "Renocardiac Syndrome" OR "Cardiorenal Syndrome" OR "Cardiorenal Syndromes") AND

(epidemiology OR prevalence) AND ("case-control"), encontrei 23 artigos, excluí 20 artigos por ter nas amostras menores de 18 anos, gestantes ou tratar de outras Síndromes, como Síndrome Cardiorrenal tipo 2 ou Síndrome Cardiorrenal Secundária. Da quantidade restante, 3 textos completos foram obtidos para leitura. Destes, dois estudos foram excluídos por não abordar o tema específico: Síndrome Cardiorrenal tipo 1. Posteriormente, realizei a segunda busca no PubMed com os descritores ("Cardiorenal Syndrome type 1" AND (epidemiology OR prevalence) AND ("case-control")), a qual encontrei como resultado apenas 1 artigo, que já tinha sido adicionado na busca anterior. Todavia, adicionei manualmente 2 artigos que apareceram como artigos semelhantes logo abaixo. Finalmente, 3 atingiram os critérios de inclusão propostos para a revisão sistemática (Fluxograma 1).

**Características Gerais dos estudos Selecionados**

As características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão relatadas na Tabela 1. As amostras variaram de 312 a 1912 participantes (n total = 2643 ), com média de idade de 63,9 ± 81,2 anos (19-21). Todos os estudos são uma coorte e incluíram indivíduos de ambos os sexos, mas dois dos estudos relataram uma proporção maior de homens e o outro estudo a maioria da amostra é do sexo feminino.(19-21) Quanto às comorbidades, os três artigos consideram pessoas com Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus (1921). No entanto, um dos artigos também considera paciente com Doença Cerebrovascular, Valvulopatia, Arritmia, Doença Arterial Aterosclerótica, Infecção e Doença Renal Crônica (19). Já o segundo artigo leva em consideração Dislipidemia, Anemia, Tabagismo e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (20). O terceiro artigo relata que os pacientes tinham Doença Arterial Coronariana e Doença Renal Crônica (21). A média de duração dos estudos foi de 46 a 55 meses (19-21). A população da amostra de todos os artigos, independente de ser grupo caso ou controle, foi previamente diagnosticada com Insuficiência Cardíaca e para o grupo caso de cada artigo que desenvolveu Síndrome Cardiorrenal Tipo 1, os artigos usaram critérios diagnósticos para os que desenvolveram Lesão Renal Aguda posteriormente a Insuficiência Cardíaca, mesmo cada estudo tendo optado por métodos e critérios diferentes de diagnóstico. O intervalo de confiança de todos os artigos analisados é de 95%.

A qualidade dos estudos é avaliada de acordo com a ferramenta de Strobe.

**Incidência de Lesão Renal Aguda em pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda**

 Todos os artigos incluídos relatam sobre a incidência da Síndrome Cardiorrenal tipo 1(19-21). O primeiro artigo considera como indicadores para Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) a Classificação da New York Association (NYHA) classe III; e para diagnosticar de ICA usou guidelines da ESC , para Lesão Renal Aguda, a creatinina sérica, Taxa de Filtração Glomerular < 60 ml/ (min.1.73m²) (19). Para esse estudo, percebeu-se que o grupo caso (SCR1) teve uma Creatinina Sérica superior significativa ao grupo controle (NSCR1): 1,8 mg/dL (creatinina sérica)para o grupo caso (SCR1) e 1mg/dL (creatinina sérica) para grupo controle (NSCR1). Além disso, também uma taxa em porcentagem significativa de taxa de filtração glomerular do grupo caso em relação ao controle, respectivamente, 65,9% (SCR1) e 40,5% (NSCR1).(19). Nesse sentido, o artigo mostrou que a incidência na amostra de pacientes que desenvolveram Síndrome Cardiorrenal tipo 1 foi de 52,56% [p<0,05].(19)

 Ademais, segundo artigo leva em conta os critérios para diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Aguda: história clínica compatível, alteração no segmento ST ou onda T invertida ou aparecimento de onda Q patológica no ECG, elevação da troponina 1 acima do valor de normalidade (0,6 ng/dL) e achados angiográficos compatíveis com lesão coronariana (presença de pelo menos dois desses critérios), também considerou a Classificação Killip-Kimball.(20) Para a Lesão Renal Aguda, considera pacientes com creatinina sérica na admissão maior ou igual a 0,3mg/dL. (20) A incidência descrita neste estudo para Síndrome Cardiorrenal tipo 1 foi de 10 casos para 1000 pessoas por dia de internação por Síndrome Coronariana Aguda, sendo que em relação a amostra relacionada ao sexo, percebe-se que as mulheres apresentavam uma maior frequência de Síndrome Cardiorrenal tipo 1 do que os homens (14,5% x 10,0%; p=0,005). (20)

 Por fim, no último artigo, os indivíduos incluídos na amostra tiveram pelo menos um sintoma presente ou sinal positivo para ser diagnosticado com Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda Descompensada, os quais são: dispneia ao repouso, dispneia aos mínimos esforços, edema periférico, estertores pulmonares ou evidência radiológica para Insuficiência Cardíaca Congestiva. (21) Para analisar a Lesão Renal Aguda, os autores consideraram a Creatinina Sérica maior ou igual do que 0,3 mg/dL ou maior ou igual a 0,5 mg/dL. (21) Uma parte dessa amostra foi submetida ao uso de IECA e bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA), e foram feitas duas análises para o grupo que desenvolveu Síndrome Cardiorrenal tipo 1 (SCR1) relacionado com o uso desses medicamentos. (21)

 O grupo caso que desenvolveu SCR1 com Creatinina sérica maior ou igual do que 0,5 mg/dL consiste em 65 pessoas, comparado a um total de 419 da amostra, desse grupo subdivide-se em dois grupos casos: fez uso de IECA e BRA e não usou IECA e BRA.(21) Já o grupo controle que não desenvolveu SCR1 resultou em 354 pessoas, subdividindo-se em dois grupos controles: fez uso de IECA e BRA e não usou IECA e BRA.(21) Assim, para a primeira análise do grupo caso e controle que fez uso de IECA ou BRA, a incidência de SCR1 do grupo caso em relação em grupo controle foi de 12% [31 (12%) x 220 (88%)] [p= 0,029; OR=0.56; 95% IC= 0,33-0.95]. (21) Para a segunda análise do grupo caso e controle que não fez uso de IECA ou BRA, a incidência de SCR1 do grupo caso em relação em grupo controle foi de 20% [34 (20%) x 134 (80%)] [p= 0,029; OR=0.56; 95% IC= 0,33-0.95]. (21)

 O grupo caso que desenvolveu SCR1 com Creatinina sérica maior ou igual do que 0,3 mg/dL consiste em 144 pessoas, comparado a um total de 419 da amostra, desse grupo subdivide-se em dois grupos casos: fez uso de IECA e BRA e não usou IECA e BRA.(21) Já o grupo controle que não desenvolveu SCR1 resultou em 275 pessoas, subdividindo-se em dois grupos controles: fez uso de IECA e BRA e não usou IECA e BRA.(21) Assim, para a primeira análise do grupo caso e controle que fez uso de IECA ou BRA, a incidência de SCR1 do grupo caso em relação em grupo controle foi de 32% [81 (32%) x 170 (68%)] [p= 0,27; OR=0.79; 95% IC= 0,53-1,2]. (21) Para a segunda análise do grupo caso e controle que não fez uso de IECA ou BRA, a incidência de SCR1 do grupo caso em relação em grupo controle foi de 37,5% [63 (37,5%) x 105 (62,5%)] [p= 0,27; OR=0.79; 95% IC= 0,53-1,2].

 Desse modo, com esses resultados pode-se compreender que a incidência de SCR1 é relevante nos estudos analisados (19-21) e que a ocorrência é mais significativa nos indivíduos que tiveram a Creatinina sérica maior ou igual do que 0,5 mg/dL. (21)

**Síndrome Cardiorrenal tipo 1 e Diabetes**

 Dois dos três artigos analisados nesta revisão sistemática trazem a relação da Diabetes Mellitus com a SCR1 como fator de risco para o desenvolvimento de Síndrome Cardiorrenal tipo 1 (SCR1). (19,20) Um dos artigos demonstra que o grupo caso (com SCR1; n=164) 42,70% dos indivíduos eram diabéticos em comparação com o grupo controle (não tem SCR1) (39,20%; n=148), em que 39,20% dos indivíduos tinham diabetes. (19)

 O outro artigo mostra que no grupo caso (com SCR1; n= 216) 53,5% (46,8-60,2) desse grupo tinha Diabetes Mellitus tipo 2, já o grupo controle ( não tem SCR1; n= 1696) 32,8% (30,6-359,0) desses indivíduos tinham Diabetes Mellitus tipo 2. Nessa análise o p<0,001 e IC=95%. (20) Portanto, com esses dados e análises, pode-se considerar que Diabetes de Mellitus pode ser vista como fator de risco para desenvolvimento da SCR1. (19,20)

**Síndrome Cardiorrenal tipo 1 e Hipertensão**

 Dois dos três artigos analisados nesta revisão sistemática trazem a relação da

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) com a SCR1 como fator de risco para o desenvolvimento de Síndrome Cardiorrenal tipo 1 (SCR1). (19,20) Um dos artigos demonstra que o grupo caso (com SCR1; n=164) 71,30% dos indivíduos eram hipertensos em comparação com o grupo controle (não tem SCR1) (39,20%; n=148), em que 61,50% dos indivíduos tinham hipertensão. (19)

 O outro artigo mostra que no grupo caso (com SCR1; n= 216) 70,7% (64,6-76,8) desse grupo tinha Hipertensão Arterial Sistêmica, já o grupo controle ( não tem SCR1; n= 1696) 62,5% (60,2-64,8) desses indivíduos tinham HAS. Nessa análise o p<0,001 e IC=95%. (20) Logo, com esses dados e análises, pode-se considerar que a Hipertensão Arterial Sistêmica pode ser vista como fator de risco para desenvolvimento da SCR1. (19,20)

**Síndrome Cardiorrenal tipo 1 e Fator Natriurético Cerebral**

 Dos três estudos incluídos, dois estudos abordam sobre a relação da SCR tipo 1 e do Fator Natriurético Cerebral (19, 21). Um dos artigos refere que o aumento do Fator Natriurético Cerebral (unidade: pg/ml) é um fator de risco para a incidência de SCR1, sendo que o grupo caso (com SCR1) e controle (não desenvolveu SCR1) resultaram num total de 164 pessoas e 148 pessoas, respectivamente. (19) Assim, os valores do Fator Natriurético Atrial do grupo caso e controle, respectivamente, 4397 (1642, 21187) e 1194 (674, 1649) (p< 0,05). (19)

 O outro artigo também traz que o Fator Natriurético Cerebral exerce influência em pacientes que desenvolvem SCR1 e em seu desfecho após desenvolver SCR1(21). Dessa maneira, analisou a amostra total de 419 pacientes, com grupo controle de sobreviventes com 368 pessoas e grupo caso (faleceram após desenvolver SCR1) com 51 pacientes, resultando em valores respectivos de Fator Natriurético Cerebral: 1.134 ± 1134 X 1580 ± 1360 (P<0,04). (21)

 Desse modo, pode-se perceber uma relação significativa entre Fator Natriurético Cerebral (FNC) e SCR1, tanto considerando o FNC como fator de risco para SCR1, quanto como fator complicador para o desfecho dessa SCR1. (19,21)

 **FLUXOGRAMA 1**



**Figura 1** -Fluxograma do processo de seleção dos estudos

**Tabela 1 - Características dos estudos observacionais presentes na revisão sistemática**



**Legenda da Tabela 1**

**F** =sexo feminino **M** =sexo masculino **HAS** = Hipertensão Arterial Sistêmica **DM2** = Diabetes Mellitus tipo 2 **DCV** = Doença Cerebrovascular **VV** = Valvulopatia **DAA** = Doença Arterial Aterosclerótica **ART** = Arritmia **INF** = Infecção **DRC=**

Doença Renal Crônica **DPOC**= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica **DVP** = Doença Vascular Periférica **NI**= Não informa

**(x)** = x é o número de autores do artigo que está entre os parênteses

\*Aminas e outras drogas que podem ter efeito no sistema reina-angiotensina.

# 8 DISCUSSÃO

 Nesta revisão sistemática, envolvendo uma amostra de 2643 participantes, encontrou-se uma frequência significativa de pacientes que desenvolveram Síndrome Cardiorrenal Tipo 1, em pessoas de procedências diversas - chineses, estadunidenses e espanhóis.

 Percebe-se que há uma variação considerável de incidência dessa síndrome pela amostra de cada artigo, como 52,56% de incidência (19), 1% pessoa/dia de tempo de internação (20) e 32% (creatinina sérica > ou igual a 0,5) 39,5% (creatinina sérica > ou igual a 0,3) (21). Dessa forma, percebe-se que tal patologia apresenta uma frequência relevante. No entanto, a forma como esse dado é aferido e apresentado nos artigos (20) e (21) dificulta a análise. Comparando o artigo de Hu *et al.*(19) com González *et al.* (20) e Iglesias *et al.* (21), é possível perceber uma distinção metodológica importante. González *et al.* utilizou o valor da creatinina sérica como referência para subdividir os grupos com SCR 1 (20) e Iglesias *et al.* apresentou esse dado na forma de porcentagem de pessoa por dia de tempo de internação (21).

 A partir dos estudos, torna-se evidente uma forte relação da Diabetes Mellitus com a SCR1, sendo um fator de risco importante para o desenvolvimento dessa síndrome (19,20). Principalmente, quando se observa em um estudo que 42,70% dos indivíduos com SCR1 eram diabéticos (19) e, em outro estudo, 53,5% do grupo com SCR1 tinha Diabetes Mellitus tipo 2 (20). Nesse sentido, Diabetes pode ser um possível fator de risco apontado pelos artigos, mas poderia ficar mais clara a relação se forem feitos mais estudos.

 Outro fator de risco relevante é a Hipertensão, demonstrando pelos artigos que 71,3% hipertensos estavam no grupo com SCR1 num estudo (19) e 70,7% dos hipertensos tinham SCR1 no outro estudo (20). Dessa maneira, torna-se evidente a forte relação que existe entre hipertensão e SCR1.

 Sob a ótica da literatura, segundo Junior Uduman alguns estudos demonstraram a ocorrência de SCR1 em 47% a 50% dos pacientes hospitalizados com IC aguda dentro de uma semana após admissão (24). De acordo com esse mesmo artigo, um estudo prospectivo recente por Roy *et al.*, identificou SCR1 em 38% das internações por Insuficiência Cardíaca Aguda (24). Portanto, os dados expostos por esse artigo de revisão convergem com o que foi demonstrado nos artigos desta revisão: a alta incidência de SCR1 (19-24).

 Outrossim, conforme Junior Uduman, a SCR tipo 1 e tipo 2 têm uma natureza compartilhada das comorbidades, logo, torna-se difícil o delineamento preciso dos fatores para essas duas patologias (24). Assim, como foi apresentado nos três estudos dessa revisão.

 Outra questão do estudo de Junior Uduman que tende ao mesmo ponto dos três estudos analisados acima, é sobre o parâmetro para definição da Lesão Renal Aguda (LRA) (19-24). Segundo Uduman, apesar da LRA ser frequentemente definida como aumento da creatinina sérica maior do que 0,3 mg/dL, uma ampla gama de parâmetros foi utilizada nos estudos analisados, pelo menos 6 definições operacionais diferentes para avaliar a LRA (24). Para avaliar a disfunção renal, os valores de referência da Creatinina Sérica para LRA variaram desde 0,1 até 0,5 mg/dL e até mesmo consideraram um aumento de 50% na SCR para definir LRA (24). Este último parâmetro pela frequência de SCR para avaliar LRA não foi considerado pelos artigos desta revisão (19-21).

 Ademais, esses estudos apresentam outras limitações importantes. Em primeiro plano, por ser uma revisão sistemática apresenta o viés de publicação, haja vista que não são incluídos na pesquisa de busca por artigos a publicações referentes a mestrado e doutorado, por exemplo. Além disso, esse tema, por ser muito específico, mesmo na primeira busca, obteve uma quantidade limitada de artigos - 25 artigos- incluindo todos os tipos de Síndromes Cardiorrenal. Desses, apenas 5 artigos tratavam do tema em questão. Evidencia-se que a literatura ainda é escassa sobre essa temática.

 Dentre os estudos selecionados, o primeiro artigo não descreveu na metodologia o valor de referência para creatinina sérica, nem apresentou potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito. Além disso, não descreveu todos os esforços para abordar possíveis fontes de viés. Também não relatou de como foi dada a perda de seguimento e sua justificativa, bem como não apresentou qual foi a fonte de financiamento e papel dos financiadores no estudo (19).

 No segundo artigo, os métodos de seguimento não foram suficientemente explanados, a perda de seguimento não foi detalhada, e não houve justificativa para a perda de unidades amostrais em cada etapa do estudo. Assim como o primeiro artigo, não relatou fonte de financiamento (20).

 Por fim, o terceiro artigo, não apresenta uma tabela única com características epidemiológicas e frequência de todos os pacientes com SCR1 pertencentes à amostra. Esse estudo também não aborda potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito, bem como não refere fonte de financiamento (21).

 Embora todos os três estudos abordem o tema Síndrome Cardiorrenal tipo 1, percebe-se uma discrepância quanto ao uso do marcador: Creatinina sérica, para avaliar LRA (19-21). O primeiro estudo considerou como critério para LRA os valores de Creatinina Sérica, no grupo caso estavam em torno de 1,8 mg/dL, e Taxa de Filtração Glomerular menor do que 60 ml/(min.1.73m²) (19). O segundo artigo considerou pacientes com creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL um marcador indicativo de LRA (20). Já o terceiro artigo, para analisar LRA, usou dois critérios para dividir a amostra: pacientes com creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dL e maior ou igual a 0,5 mg/dL (21). Nesse sentido, pode-se perceber que não há uma padronização de medida e critérios para analisar essa disfunção renal.

 Também se percebe que os artigos não são homogêneos quanto às variáveis que escolhem para analisar a síndrome. Algumas variáveis são comuns aos três artigos, como Hipertensão, Diabetes, Fator Natriurético Cerebral e Creatinina. Todavia, algumas variáveis utilizadas nas análises diferem entre os artigos, como Tabagismo, Anemia, Arritmia, Doença Cerebrovascular, Infecção, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (19-21). Essa discrepância das variáveis demonstra como pouco se sabe ainda sobre essa síndrome, mesmo os artigos demonstrando sua alta incidência e relevância.

 Nos três artigos fica evidente que essa patologia tem extrema relevância, entretanto, é notável a necessidade de mais estudos sobre a doença (19-21), bem como a inexistência de um protocolo específico para abordar pacientes com essa SCR1. Há, portanto, a necessidade de realizar mais estudos neste grupo de pacientes para entender melhor a doença e ter condutas mais assertivas, a fim de obter melhores resultados e reduzir a mortalidade. (19-21)

# 9 CONCLUSÃO

Com essa revisão sistemática, cujo objetivo principal é averiguar a ocorrência de Síndrome Cardiorrenal, ficou evidente que essa patologia tem uma alta incidência e que existem fatores de risco de doenças frequentes na população global - Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes - que podem levar ao desenvolvimento dessa síndrome.

 A partir disso, esse estudo contribui para o meio científico, visto que mostra a importância de estudar mais sobre essa síndrome tão frequente e que pode levar ao aumento da mortalidade. Além de serem necessários novos estudos para identificar melhor demais fatores de risco, condutas mais assertivas a fim de obter melhores prognósticos, melhorando tanto a qualidade de vida do paciente, quanto reduzindo gastos desnecessários à saúde pública.

# 9 REFERÊNCIAS

1. Ronco C, Bellasi A, di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2018;25(5):382–90. Available from: https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.004
2. Jentzer JC, Bihorac A, Brusca SB, del Rio-Pertuz G, Kashani K, Kazory A, et al. Contemporary Management of Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome: JACC Council Perspectives. J Am Coll Cardiol. 2020;76(9):1084–101.
3. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure. Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2006;47(10):1987–96.
4. Ezekowitz J, Bc H, Ms C, Mcalister FA, Ms C, Humphries KH, et al. Renal Insufficiency and Heart Failure The Association Among Renal Insufficiency , Pharmacotherapy , and Outcomes in 6 , 427 Patients With Heart Failure and Coronary Artery Disease. 2004;44(8).
5. Hillege HL, Girbes ARJ, Kam PJ de, Boomsma F, Zeeuw D de, Charlesworth A, et al. Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. 2015;
6. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, Lejemtel TH. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States : Rationale , design , and preliminary observations from the first 100 , 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry ( ADHERE ). 2004;
7. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. 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.
8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Secular Trends in Renal Dysfunction and Outcomes in Hospitalized Heart Failure Patients. 2006;12(4):257–62.
9. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, Connor CMO, Gottlieb SS, et al. Incidence , Predictors at Admission , and Impact of Worsening Renal Function Among Patients Hospitalized With Heart Failure. 2004;43(1).
10. Krumholz HM, Chen Y ting, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, et al. Correlates and Impact on Outcomes of Worsening Renal Function in Patients > 65 Years of Age With Heart Failure \*. 2000;85(00).
11. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG, et al. Worsening Renal Function : What Is a Clinically Meaningful Change in Creatinine During Hospitalization With Heart Failure ? 2003;9(1):13–25.
12. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. 1999;
13. Shamseddin MK, Parfrey PS. ReViewS Mechanisms of the cardiorenal syndromes. Nat Rev

Nephrol [Internet]. 2009;5(11):641–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.156

1. Cowie MR, Komajda M, Murray-thomas T, Underwood J. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure : results of the prospective outcomes study in heart failure ( POSH ). 2006;1216–22.
2. Damman K, Navis G, Veldhuisen DJVAN, Hillege HL. Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure : Systematic Review and Meta-Analysis. 2007;13(8).
3. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The Prognostic Importance of Different Definitions of Worsening Renal Function in Congestive Heart Failure. 2002;8(3):136– 41.
4. Logeart D, Tabet J yves, Hittinger L, Thabut G, Jourdain P, Maison P, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. 2008;127:228– 32.
5. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients.
6. Hu W, Hao W, He W, Liu W, Fang X, Wu Y, Yu F. Risk Factors and Prognosis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Elderly Chinese Patients: A retrospective Observational Cohort Study. 2016; 41:672679.
7. González RP, Comba PC, Esteban MR, Sánchez JJ, Afonso JH, Pérez M, Rodríguez I, Díaz B, Elosua R, León A. Incidence, Mortality and Positive Predictive Value of Type 1 Cardiorenal Syndrome in Acute Coronary Syndrome. 2016.
8. Iglesias J, Ghetiya S, Ledesma K, Patel CS, Levine JS. Interactive and potentially independent roles of renin-angiotensin-aldosterone system blockade and the development of cardiorenal syndrome type 1 on in-hospital mortality among elderly patients admitted with acute decompensated congestive heart failure. 2019; 12 33-48.
9. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Syst Rey 10, 89 (2021). https://doi.org/10.1186/s13643-02101626-4.
10. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth 2019; 13: S31-4.
11. Uduman J. Epidemiology of Cardiorenal Sydrome. 2018

# 8 CRONOGRAMA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Atividades  | 2022  | 2023  |
| Meses  | Jul/Set  | Out/Dez  | Jan/Mar  | Abril/Jun  | Jul/Set  | Out/Dez  |
| Levantamento Bibliográfico  | X  |   |   |   |   |   |
| Elaboração do Projeto  | X  | X  |   |   |   |   |
| Revisão de Literatura  | X  | X  | X  | X  | X  | X  |
| Coleta dos Artigos  |   |   | X  | X  |   |   |
| Análise Parcial dos Artigos  |   |   | X  | X  |   |   |
| Apresentação do Resultado Parcial  |   |   |   | X  |   |   |
| Análise Total dos Dados  |   |   |   | X  |   |   |
| Relatório Final  |   |   |   | X  |   |   |
| Discussão dos Dados Finais  |   |   |   | X  |   |   |
| Redação dos Produtos Finais  |   |   |   |   | X  | X  |
| Apresentação  |   |   |   |   |   | X  |

# 9 ORÇAMENTO

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Descrição  | Valor  | Unidades  | Total  |
| Internet  | R$ 127,00  | 18 meses  | R$ 2.286,00  |
| Computador  | R$ 3.629,00  | 2  | R$ 7.258,00  |
| Deslocamento de busca de material para Ufba  | R$ 6,00  | 1  | R$ 6,00  |
| Total  | -  | -  | R$ 9.550,00  |