

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 35

SÍNDROME CARDIORRENAL: AVANÇO NO MANEJO INTEGRADO E DESFECHOS CLÍNICOS

ALEX GABRIEL TENÓRIO GONÇALVES¹
ALICE MARIA SANTOS AZEVEDO¹
ANDREZA DA CONCEIÇÃO COSTA¹
AUREO DE MELO DE BRITO²
CAMILA PAES BURGER³
CARINA FERREIRA DE BAIRROS⁴
EDUARDO FERREIRA BUENO RAMPANELLI⁵
GABRIELA ODORIZZI MOREIRA FERNANDES⁶
GABRIELLE SANTOS MATOS²
GIOVANA CARNIELLI²
HYLK TEIXEIRA SANTOS⁷
JOÃO VITOR BARBOSA MEDEIROS⁷
LÍVIA DORÉ BOSCATTO⁵
MARINA MENEGHEL PIERAMI²
PATRÍCIA AYUMI CAETANO SAITO⁸

¹Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina na Universidade Cidade de São Paulo.

³Discente - Medicina na Afya Centro Universitário.

⁴Discente – Medicina na Universidade Atitus.

⁵Discente – Medicina na Universidade do Oeste de Santa Catarina.

⁶Discente – Medicina na Universidade de Taubaté.

⁷Discente – Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis.

⁸Discente - Centro Universitário de Excelência.

Palavras-chave: Síndrome Cardiorrenal; Cardiologia; Desfechos Clínicos.

DOI

10.59290/1600082813

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome cardiorenal (SCR) constitui uma condição clínica complexa decorrente da interação bidirecional entre os sistemas cardiovascular e renal, na qual alterações agudas ou crônicas em um desses sistemas podem desencadear ou agravar a disfunção do outro. A estreita relação fisiológica entre coração e rins, fundamental para a manutenção da perfusão tecidual, do equilíbrio hemodinâmico e da homeostase hidroeletrolítica, torna particularmente relevante o reconhecimento das alterações que comprometem simultaneamente esses órgãos. Nesse contexto, a SCR está associada a maior complexidade clínica e a desfechos desfavoráveis, incluindo hospitalizações recorrentes, progressão da disfunção orgânica e aumento da morbimortalidade (RANGASWAMI *et al.*, 2019; GALLO; LANZA; SAVOIA, 2023).

A relevância dessa condição tem se ampliado diante do envelhecimento populacional e da crescente prevalência de doenças crônicas, especialmente insuficiência cardíaca, doença renal crônica, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. A coexistência de comprometimento cardiovascular e renal representa um desafio na prática clínica, uma vez que alterações na função de um órgão podem interferir diretamente na evolução e no tratamento do outro. Dessa forma, a abordagem isolada das doenças cardíacas ou renais mostra-se insuficiente em muitos pacientes, reforçando a necessidade de uma perspectiva integrada e multidisciplinar (RANGASWAMI *et al.*, 2019; KDIGO, 2024).

Nas últimas décadas, o conhecimento acerca da síndrome cardiorenal evoluiu substancialmente. A compreensão de sua fisiopatologia deixou de se restringir às alterações hemodinâmicas e passou a incorporar a participação de

mecanismos neuro-hormonais, inflamatórios, metabólicos e celulares. Paralelamente, avanços nos métodos diagnósticos, na estratificação de risco e nas estratégias terapêuticas têm ampliado as possibilidades de identificação precoce e manejo dos pacientes com comprometimento cardiorenal. A incorporação de terapias com benefícios cardiovasculares e renais, associada ao desenvolvimento de biomarcadores e à crescente perspectiva de individualização do cuidado, tem contribuído para uma mudança progressiva na abordagem dessa condição (GALLO; LANZA; SAVOIA, 2023; ZHAO *et al.*, 2025).

A incorporação de terapias com benefícios cardiovasculares e renais, associada ao desenvolvimento de biomarcadores e à crescente perspectiva de individualização do cuidado, tem contribuído para uma mudança progressiva na abordagem dessa condição (GALLO; LANZA; SAVOIA, 2023; KDIGO, 2024).

Apesar desses avanços, a síndrome cardiorenal permanece associada a desafios relevantes, sobretudo relacionados ao reconhecimento precoce, à heterogeneidade das apresentações clínicas e à necessidade de individualização terapêutica. A integração entre cardiologia, nefrologia e outras áreas envolvidas no cuidado desses pacientes torna-se, portanto, fundamental para otimizar a tomada de decisão clínica e favorecer melhores desfechos. Nesse cenário, a atualização contínua das evidências científicas é necessária para compreender de que forma os avanços recentes podem ser incorporados à prática assistencial (RANGASWAMI *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2025).

Diante disso, este capítulo tem como objetivo revisar os principais avanços relacionados à síndrome cardiorenal, contemplando sua definição e classificação, epidemiologia e impacto nos desfechos clínicos, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico e estratificação de risco,

manejo integrado e estratégias terapêuticas, papel dos biomarcadores e da medicina de precisão, além das perspectivas futuras e inovações no tratamento. Busca-se, assim, reunir evidências atuais que contribuam para uma compreensão integrada da síndrome cardiorenal e de suas implicações na prática clínica.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de um artigo de revisão integrativa de literatura, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências científicas mais recentes acerca da síndrome cardiorenal, contemplando sua definição, classificação, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, manejo terapêutico, biomarcadores e perspectivas futuras. Para isso, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados conhecidas na comunidade científica, incluindo PubMed, Scopus, *Web of Science*, *Elsevier*, *Science Direct*, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico.

Foi considerado publicação em português e inglês, publicados no período entre 2021 e 2026, a fim de garantir a atualidade das evidências utilizadas como referencial teórico. A estratégia de busca envolveu a combinação de descritores controlados (DeCS e MeSH) e termos livres, incluindo “Síndrome cardiorenal”, “Biomarcadores cardiorenais”, “Insuficiência cardíaca”, “Doença renal crônica”, associados aos operadores booleanos AND e OR.

Após a triagem, foram selecionados 14 estudos para compor o corpo teórico deste artigo. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, diretrizes e documentos oficiais de sociedades científicas. Cada um foi avaliado quanto à qualidade metodológica, clareza dos dados apresentados e relevância temática. Foram excluídas duplicatas, publicações que apresentassem limitações metodológicas relevantes

ou que não se enquadram nos objetivos da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Texto introdutório dos resultados

A partir da análise da literatura selecionada, foi possível identificar e organizar os principais achados relacionados à síndrome cardiorenal (SCR) em eixos temáticos que refletem a complexidade e a multidimensionalidade dessa condição. Os resultados evidenciam que a SCR constitui um espectro heterogêneo de distúrbios, classificado em cinco subtipos distintos conforme o órgão de disfunção primária e a temporalidade do acometimento, cada um associado a mecanismos fisiopatológicos e marcadores diagnósticos específicos.

Do ponto de vista epidemiológico, os estudos analisados convergem para uma prevalência crescente da síndrome, associada ao envelhecimento populacional e ao aumento de comorbidades metabólicas, com impacto direto sobre a morbimortalidade dos pacientes acometidos. Em relação aos mecanismos fisiopatológicos, observou-se que a interação cardiorenal transcende a clássica hipótese hemodinâmica de baixo débito e hipoperfusão renal, envolvendo também vias não hemodinâmicas — como a hiperatividade simpática, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo — que atuam de forma sinérgica na perpetuação do dano tecidual em ambos os órgãos.

Adicionalmente, os achados relativos aos biomarcadores demonstram seu papel central tanto no diagnóstico precoce quanto na estratificação prognóstica da SCR, destacando-se os marcadores de origem cardíaca (peptídeos natriuréticos, sST2, galectina-3 e troponinas de alta sensibilidade) e renal (creatinina, TFG estimada, cistatina C, NGAL, entre outros),

cuja interpretação conjunta se mostra fundamental diante das limitações impostas pela interdependência funcional entre coração e rins. A seguir, esses resultados são apresentados de forma detalhada, organizados de acordo com os eixos temáticos identificados na revisão.

Definição e classificação da síndrome cardiorrenal

A síndrome cardiorrenal (SCR) pode ser definida como um espectro de distúrbios que envolvem a disfunção aguda ou crônica do coração e dos rins, em que a falência de um sistema contribui para a disfunção do outro, ou seja, uma alteração cardíaca primária pode gerar uma lesão renal aguda e vice-versa, já que estes sistemas encontram-se interligados (KOUSA, 2025).

Dessa forma, a SCR é classificada em cinco tipos com mecanismos fisiopatológicos e cursos clínicos distintos. A SCR tipo 1 refere-se a uma lesão renal aguda (LRA) causada por uma deterioração aguda da função cardíaca, como observado em condições como infarto agudo do miocárdio e nas arritmias. Para avaliação, podem ser utilizados como marcadores o peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou o pró-hormônio N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), linhas B em ultrassonografia pulmonar (USP), ultrassonografia cardíaca (USC), a lipocalina relacionada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e a cistatina C. No que se refere à SCR tipo 2, esta caracteriza-se pela presença de insuficiência cardíaca crônica, que contribui para o desenvolvimento ou progressão de uma doença renal crônica (DRC). Essa forma de síndrome foi identificada em 42% dos pacientes e está associada a mortalidade aproximadamente duas vezes maior quando comparada a SCR tipo 1. Entre seus principais marcadores, destacam-se o BNP ou NT-pro-BNP, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVI) <40%, a disfunção diastólica

e o quociente albumina/creatinina (CHAVEZ-IÑIGUEZ, 2022).

Em contrapartida, a SCR tipo 3 é causada por uma LRA primária que leva a danos cardíacos agudos, como isquemia, arritmias ou IC aguda, através de mecanismos múltiplos. Com relação aos seus marcadores, são utilizados: cilindros granulosos, acantócitos em urina, lipocalina relacionada à gelatina de neutrófilos (NGAL) e ultrassonografia cardíaca (USC). Por sua vez, a SCR tipo 4 corresponde a uma DRC que contribui para uma afecção cardíaca por meio de hipertrofia ventricular, disfunção diastólica e incremento de episódios cardiovasculares (ECV). Seus marcadores incluem BNP ou NT-pro-BNP, creatinina, quociente albumina/creatinina e USC. Por fim, a SCR tipo 5 é a alteração simultânea da função renal e cardíaca resultante de um estresse sistêmico agudo ou crônico, como sepse, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes, hipertensão, sarcoidose, amiloidose, entre outros. Nesse caso, a avaliação é direcionada à doença de base, sendo utilizados marcadores específicos de acordo com a afecção subjacente (CHAVEZ-IÑIGUEZ, 2022).

Epidemiologia e impacto nos desfechos clínicos

A síndrome cardiorrenal (SCR) representa um grave desafio para a saúde pública contemporânea, apresentando alta prevalência e incidência crescente, impulsionada pelo envelhecimento populacional e pelo aumento global de comorbidades metabólicas. A intrincada interdependência entre os sistemas cardiovascular e renal faz com que a presença de disfunção em um dos órgãos deteriore de maneira drástica o prognóstico do outro. Do ponto de vista epidemiológico e prognóstico, a coexistência de disfunção miocárdica e lesão renal eleva de forma exponencial as taxas de morbimortalidade, resultando em um quadro clínico

muito mais grave do que a soma dessas patologias isoladas (CHUNG *et al.*, 2022).

O impacto da SCR nos desfechos clínicos é profundo e multifacetado. Indivíduos acometidos por esse espectro de distúrbios apresentam um risco substancialmente maior de internações hospitalares recorrentes por descompensação hemodinâmica, declínio acelerado e progressivo para doença renal terminal e mortalidade cardiovascular precoce. Em populações de alto risco, como em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 associada à doença renal crônica, a deterioração conjunta do coração e dos rins resulta em desfechos clínicos adversos severos, o que tem exigido a adoção de estratégias farmacológicas capazes de atuar simultaneamente em ambos os sistemas para modificar a progressão da doença (BARRERA-CHIMAL *et al.*, 2022; SALVATORE *et al.*, 2022).

A cronicidade e a letalidade da síndrome são agravadas por fatores subjacentes que dificultam o manejo clínico. A exacerbação contínua da hiperatividade simpática e as complexas conexões neurais alteradas contribuem de forma direta para a refratariedade do quadro, perpetuando a lesão tecidual e precipitando eventos cardiovasculares fatais (PATEL; KATSURADA; ZHENG, 2022). Em estágios avançados, marcados por congestão sistêmica refratária e resistência ao manejo diurético convencional, o prognóstico torna-se criticamente desfavorável. Nesses cenários extremos, a necessidade de intervenções invasivas, como a ultrafiltração e as terapias de substituição renal, reflete o impacto clínico devastador da síndrome, limitando drasticamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes afetados (VILLEGAS-GUTIÉRREZ *et al.*, 2024).

Fisiopatologia e mecanismos cardiorrenais

A fisiopatologia da síndrome cardiorrenal (SCR) é complexa e multifatorial, envolvendo

uma via bidirecional em que a disfunção primária de um órgão agrava progressivamente o declínio do outro. Historicamente, a hipoperfusão renal secundária ao baixo débito cardíaco era considerada o mecanismo central dessa interação. No entanto, evidências fisiopatológicas atuais demonstram que a congestão venosa sistêmica e a elevação da pressão venosa central desempenham um papel hemodinâmico crucial, desencadeando um ciclo vicioso de retenção de fluidos e sobrecarga volêmica que compromete ainda mais a perfusão e a função de ambos os sistemas (VILLEGAS-GUTIÉRREZ *et al.*, 2024).

Além das severas alterações hemodinâmicas, os mecanismos não hemodinâmicos são determinantes na progressão da SCR. As conexões neurais diretas entre o coração e os rins têm papel de destaque, uma vez que a hiperatividade do sistema nervoso simpático promove a retenção exacerbada de sódio, a vasoconstrição sistêmica e a hipertensão. Esse desequilíbrio autonômico aumenta significativamente a demanda de trabalho cardíaco e a resistência vascular renal, perpetuando o dano estrutural em ambos os órgãos (PATEL; KATSURADA; ZHENG, 2022).

Simultaneamente, o estado de inflamação sistêmica crônica e o estresse oxidativo atuam como mediadores diretos da lesão tecidual contínua. A ativação de vias inflamatórias e profibróticas resulta na liberação e circulação de diversos biomarcadores como NGAL, KIM-1, galectina-3 e ST2 solúvel, que não apenas sinalizam, mas também participam ativamente da disfunção endotelial, do dano celular e do remodelamento adverso no miocárdio e no parênquima renal. (CHUNG *et al.*, 2022).

A progressão da disfunção cardiorrenal é fortemente impulsionada, ainda, por vias metabólicas e hormonais desreguladas. A superativação do sistema renina-angiotensina-

aldosterona (SRAA), com ênfase na hiperativação dos receptores mineralocorticoides, promove cascatas de inflamação e fibrose que aceleram a deterioração conjunta do coração e dos rins (BARRERA-CHIMAL *et al.*, 2022). Adicionalmente, as alterações intrínsecas na hemodinâmica glomerular e a desregulação de vias metabólicas locais retroalimentam o estresse sistêmico, evidenciando que a interdependência cardiorrenal se estende muito além do simples balanço de fluidos, englobando a sinalização celular e a modulação de cotransportadores tubulares (SALVATORE *et al.*, 2022).

Diagnóstico e estratificação de risco

O diagnóstico da SCR é clínico e multiparamétrico, integrando anamnese, exame físico, exames laboratoriais e métodos de imagem, uma vez que nenhum parâmetro isolado caracteriza de forma completa a disfunção simultânea dos sistemas cardiovascular e renal. A avaliação inicial busca identificar sinais de congestão sistêmica e pulmonar associados a evidências de comprometimento renal, além de definir a temporalidade do quadro e o órgão de disfunção primária, etapas essenciais para o enquadramento do paciente em um dos cinco subtipos da SCR. Para a estratificação da gravidade renal, os critérios da Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) permanecem referência, classificando a lesão renal aguda em estágios 1 a 3 conforme a variação da creatinina sérica e do débito urinário, e a doença renal crônica conforme a taxa de filtração glomerular estimada e o grau de albuminúria, o que permite estimar o risco de progressão para desfechos adversos (KDIGO, 2024).

Os métodos de imagem multiparamétrica complementam essa avaliação: a ecocardiografia caracteriza a função ventricular e as pressões de enchimento, a ultrassonografia pulmonar point-of-care identifica linhas B como

marcador de água extravascular pulmonar, e a avaliação Doppler da vasculatura renal auxilia a diferenciar mecanismos hipoperfusivos de mecanismos congestivos de disfunção renal (KHIN *et al.*, 2025). Nesse contexto, o escore VExUS (Venous Excess Ultrasound Score) integra o diâmetro da veia cava inferior aos padrões de fluxo Doppler das veias hepáticas, porta e intrarrenais, classificando a congestão venosa sistêmica em graus de 0 a 3; graus mais elevados associam-se a maior incidência de lesão renal aguda e pior resposta diurética, reforçando seu papel tanto diagnóstico quanto prognóstico na SCR (CAMPOS-SÁENZ DE SANTAMARÍA *et al.*, 2025).

A estratificação de risco na SCR deve, portanto, resultar da integração entre o fenótipo clínico, os biomarcadores cardíacos e renais, os critérios de estadiamento da função renal e os achados de imagem relacionados à congestão sistêmica. Essa abordagem multiparamétrica permite identificar precocemente pacientes com maior risco de hospitalização recorrente, progressão para doença renal terminal e mortalidade cardiovascular, orientando a intensificação do tratamento farmacológico, a indicação de terapias descongestivas guiadas por imagem e, em casos refratários, o suporte extracorpóreo, superando a avaliação isolada da creatinina sérica em favor de um modelo diagnóstico integrado.

O manejo integrado e estratégias terapêuticas o papel dos biomarcadores e da medicina de precisão

Os biomarcadores desempenham papel relevante tanto no diagnóstico quanto na avaliação prognóstica da síndrome cardiorrenal (SCR). Sua análise compreende marcadores de lesão e estresse miocárdico, bem como de disfunção e lesão renal, permitindo caracterizar diferentes aspectos fisiopatológicos envolvidos, identificar precocemente o comprometimento dos

órgãos e contribuir para a estratificação prognóstica dos pacientes, incluindo o risco de hospitalização e mortalidade. Além disso, a avaliação conjunta desses marcadores pode auxiliar na identificação dos mecanismos predominantes em cada paciente e, consequentemente, contribuir para uma abordagem terapêutica mais direcionada.

Biomarcadores cardíacos

Entre os biomarcadores cardíacos, os peptídeos natriuréticos, incluindo o BNP e o NT-proBNP, ocupam posição de destaque. São hormônios peptídicos produzidos principalmente pelos ventrículos cardíacos em resposta ao estiramento das fibras miocárdicas decorrente do aumento da pressão e/ou do volume intracardíaco. Apresentam papel consolidado no diagnóstico e na avaliação prognóstica da insuficiência cardíaca (IC), sendo também utilizados na estratificação de sua gravidade.

Na SCR, seus níveis podem apresentar elevação ainda mais acentuada, uma vez que tanto a sobrecarga hemodinâmica cardíaca quanto a redução da função renal contribuem para sua elevação. Entretanto, essa mesma interação entre os sistemas cardíaco e renal representa uma limitação à sua interpretação. Particularmente no caso do NT-proBNP, sua concentração é influenciada pela função renal, além de fatores como idade e obesidade. Dessa forma, em pacientes com doença renal crônica (DRC) ou SCR, níveis elevados de NT-proBNP podem refletir simultaneamente congestão cardíaca e redução de sua depuração renal, dificultando a distinção entre sobrecarga hemodinâmica e disfunção renal. Assim, embora os peptídeos natriuréticos apresentem importante valor diagnóstico e prognóstico, sua interpretação deve ser realizada em conjunto com os dados clínicos e outros biomarcadores.

Enquanto os peptídeos natriuréticos fornecem informações principalmente relacionadas ao estresse hemodinâmico, outros biomarcadores podem acrescentar informações sobre o remodelamento e o prognóstico da doença cardíaca. Entre eles, destaca-se o supressor solúvel de tumorigenicidade 2 (sST2), produzido em resposta ao estresse mecânico cardíaco. O sST2 atua como um receptor-isca, sequestrando a interleucina-33 (IL-33) e impedindo sua ligação ao receptor transmembrana ST2L presente nos cardiomiócitos. Consequentemente, reduz a sinalização cardioprotetora mediada pela IL-33, favorecendo processos de lesão miocárdica, remodelamento e fibrose. Níveis elevados de sST2 estão associados a maior risco de hospitalização e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e apresentam menor influência da função renal quando comparados aos peptídeos natriuréticos. Dessa maneira, constitui um importante marcador prognóstico e pode complementar a avaliação fornecida pelos marcadores de estresse hemodinâmico.

Outro biomarcador relacionado aos processos de remodelamento é a galectina-3. Trata-se de uma proteína produzida principalmente por macrófagos ativados, envolvida em processos inflamatórios, fibróticos e de remodelamento tecidual. Na insuficiência cardíaca, níveis elevados de galectina-3 estão associados à maior atividade fibrótica, à progressão da disfunção renal e ao aumento do risco de mortalidade e hospitalização. Por participar de processos fibróticos tanto cardíacos quanto renais, a galectina-3 apresenta particular interesse no contexto da síndrome cardiorrenal. Entretanto, sua interpretação também deve considerar a função renal, uma vez que seus níveis podem aumentar à medida que a função renal se deteriora.

Por outro lado, as troponinas cardíacas de alta sensibilidade, especialmente as troponinas I e T (hs-cTnI e hs-cTnT), fornecem informa-

ções relacionadas diretamente à lesão miocárdica. São biomarcadores fundamentais no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, mas sua elevação também pode ocorrer na ausência de síndrome coronariana aguda, inclusive na insuficiência cardíaca, refletindo estresse e lesão miocárdica e estando associada a pior prognóstico.

Sua interpretação, entretanto, é particularmente desafiadora na presença de disfunção renal, uma vez que níveis elevados de troponina são frequentemente observados à medida que a taxa de filtração glomerular diminui. Dessa forma, a elevação persistente da troponina no contexto da DRC ou da SCR não necessariamente indica lesão miocárdica aguda, sendo necessária a correlação com o quadro clínico e, quando pertinente, com a dinâmica dos níveis séricos.

Biomarcadores renais

A avaliação renal na síndrome cardiorenal apresenta um desafio semelhante: os marcadores tradicionalmente utilizados fornecem informações importantes sobre a função renal, mas podem não identificar precocemente a ocorrência de lesão estrutural. Na prática clínica, os marcadores mais utilizados, devido à sua ampla disseminação e disponibilidade, são a creatinina sérica e as estimativas da taxa de filtração glomerular (TFG) baseadas nela.

Entretanto, esses marcadores apresentam limitações decorrentes da influência de fatores individuais, como massa muscular, idade, sexo, dieta e atividade física, que podem comprometer a acurácia da estimativa da função renal. Essas limitações são particularmente relevantes em pacientes com alterações importantes da composição corporal, nos quais a creatinina pode não refletir adequadamente a função renal. Além disso, a creatinina é um marcador relativamente tardio de lesão renal aguda

(LRA), uma vez que sua elevação ocorre após uma redução significativa da TFG, podendo retardar o diagnóstico e, consequentemente, a instituição de medidas terapêuticas.

Diante dessas limitações, outros marcadores de filtração glomerular têm sido estudados. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular produzida por todas as células nucleadas, livremente filtrada pelo glomérulo e posteriormente reabsorvida e metabolizada no túbulo proximal. Em comparação à creatinina, apresenta menor influência da massa muscular e do estado nutricional, sendo particularmente útil em pacientes idosos, frágeis, sarcopênicos ou caquéticos, nos quais a creatinina pode levar à superestimação da TFG. Na síndrome cardiorenal, níveis elevados de cistatina C estão associados a maior risco de eventos cardiovasculares, progressão da disfunção renal e mortalidade, podendo contribuir tanto para a avaliação da função renal quanto para a estratificação prognóstica. Entretanto, seus níveis também podem sofrer influência de fatores extrarrenais, como inflamação, obesidade, disfunção tireoidiana e uso de corticosteroides. Dessa forma, sua utilização em conjunto com a creatinina pode proporcionar uma estimativa mais precisa da TFG em determinados pacientes.

Além da avaliação da filtração glomerular, alguns biomarcadores fornecem informações sobre alterações específicas do néfron. A albuminúria, por exemplo, corresponde ao aumento da excreção urinária de albumina tradicionalmente decorrente de alterações na barreira de filtração glomerular. Clinicamente, é definida por uma relação albumina/creatinina urinária (RACU), sendo classificada em moderadamente aumentada (A2: 30–300 mg/g) ou gravemente aumentada (A3: >300 mg/g). Embora seja tradicionalmente considerada um marcador de disfunção glomerular, alterações da função

tubular proximal também podem contribuir para seu aumento, devido à redução da reabsorção tubular de albumina.

Na insuficiência cardíaca, a albuminúria apresenta relevância tanto diagnóstica quanto prognóstica. Sua presença está associada a desfechos cardiovasculares adversos independentemente da TFG e pode constituir um marcador de disfunção cardiorrenal precoce. No contexto da síndrome cardiorrenal, a albuminúria também pode estar relacionada à congestão sistêmica, à disfunção endotelial e ao aumento da pressão venosa central, além de alterações renais intrínsecas. A associação entre albuminúria e marcadores de sobrecarga volêmica, como o NT-proBNP, edema periférico e sinais ecocardiográficos de aumento das pressões do lado direito, reforça essa relação. Além disso, os níveis de albuminúria tendem a melhorar com a descongestão, e essa resposta pode fornecer informações adicionais na avaliação da relação entre congestão e alterações renais.

Quando a preocupação é identificar lesão renal estrutural, especialmente lesão tubular, outros métodos e biomarcadores podem fornecer informações complementares aos marcadores de filtração. A microscopia do sedimento urinário constitui um biomarcador clínico de fácil disponibilidade e pode auxiliar na distinção entre uma causa intrínseca de LRA e alterações funcionais da creatinina sérica no contexto da insuficiência cardíaca. Além disso, um escore de gravidade baseado na presença de células epiteliais tubulares renais e cilindros granulares no sedimento urinário demonstrou valor prognóstico na predição de piora da LRA durante a hospitalização.

Entre os biomarcadores de lesão tubular mais estudados está a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), também denominada lipocalina-2. Trata-se de uma glicoproteína de 25 kDa presente em diferentes

tecidos, incluindo neutrófilos, células tubulares renais e cardiomiócitos. No contexto da LRA, destaca-se pela elevação precoce após a ocorrência de lesão tubular. Seus níveis podem aumentar tanto no plasma quanto na urina entre 2 e 6 horas após a lesão renal, antecedendo a elevação da creatinina sérica e possibilitando, assim, a detecção mais precoce da LRA.

Na síndrome cardiorrenal (SCR), o NGAL tem sido estudado como marcador de lesão renal e de prognóstico. Em pacientes com insuficiência cardíaca, concentrações elevadas de NGAL estão relacionadas à presença de disfunção renal e a desfechos clínicos desfavoráveis. Na insuficiência cardíaca aguda, sua determinação pode auxiliar na identificação de indivíduos que posteriormente desenvolverão LRA, sendo particularmente relevante na SCR tipo 1, caracterizada pela ocorrência de LRA no contexto de uma condição cardíaca aguda. A avaliação seriada do biomarcador também pode aumentar sua capacidade de prever o desenvolvimento de LRA em comparação com uma única determinação na admissão.

Entretanto, a utilização do NGAL como marcador isolado apresenta limitações. Embora sua resposta à lesão renal seja sensível, seus níveis também podem se elevar diante de inflamação, lesão epitelial e isquemia, reduzindo sua especificidade para uma origem exclusivamente tubular renal. Além disso, fatores como inflamação sistêmica, anemia e sepse podem interferir particularmente nas concentrações plasmáticas. O NGAL urinário, por sua vez, parece apresentar maior especificidade para a identificação de lesão tubular em pacientes com insuficiência cardíaca e SCR.

Outro biomarcador de lesão tubular proximal é a molécula de lesão renal-1 (KIM-1), uma glicoproteína transmembranar expressa principalmente na superfície apical das células epiteliais do túbulo proximal. Em condições nor-

mais, sua expressão é baixa, mas aumenta significativamente após lesão renal de origem isquêmica ou tóxica. Após a lesão, a KIM-1 pode ser detectada na urina e no sangue, sendo considerada um biomarcador promissor e relativamente específico para lesão tubular proximal. O KIM-1 urinário apresenta valor diagnóstico e prognóstico em diferentes contextos de LRA e, em pacientes com insuficiência cardíaca, níveis elevados estão associados à piora da função renal e ao aumento do risco de mortalidade, podendo identificar indivíduos com maior risco de progressão da síndrome cardiorrenal. Apesar de sua elevada especificidade, sua sensibilidade para a detecção de LRA é moderada, e sua interpretação pode ser influenciada por comorbidades, proteinúria e condições inflamatórias.

A proteína de ligação a ácidos graxos do tipo hepático (L-FABP) representa outro marcador relacionado ao estresse tubular. É uma proteína expressa principalmente pelas células epiteliais tubulares proximais, envolvida no transporte e metabolismo de ácidos graxos. Sua expressão é aumentada em resposta à hipóxia, ao estresse oxidativo e à isquemia. Quando ocorre lesão tubular ou doença renal proteinúrica, a L-FABP é liberada na urina, podendo atuar como marcador de estresse tubular precoce. Em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, níveis elevados de L-FABP urinária estão associados ao desenvolvimento de LRA e a pior prognóstico. Dessa forma, a L-FABP pode contribuir para a identificação de estresse tubular que ainda não seja evidenciado por alterações nos marcadores tradicionais da função renal. A combinação da L-FABP com biomarcadores cardíacos, como o NT-proBNP, também já foi estudada como estratégia para identificação de pacientes com maior risco de síndrome cardiorrenal.

Por fim, o inibidor tecidual de metaloproteinases-2 (TIMP-2) e a proteína 7 de ligação ao

fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP7) constituem um grupo de biomarcadores que permite avaliar uma etapa ainda mais precoce do processo de lesão. Ambos estão envolvidos na parada do ciclo celular na fase G1 durante a fase inicial da lesão celular, representando, portanto, marcadores de estresse celular que precede a lesão renal estabelecida. A combinação de TIMP-2 e IGFBP7 demonstrou desempenho superior a marcadores de LRA descritos anteriormente em determinadas populações de pacientes críticos e está disponível para uso clínico nos Estados Unidos. Entretanto, embora seu desempenho tenha sido validado em diferentes contextos de LRA, a relação específica desses marcadores com a síndrome cardiorrenal ainda não está bem estabelecida, não havendo estudos relatados sobre sua utilização seriada na insuficiência cardíaca aguda.

De modo geral, os biomarcadores renais fornecem informações complementares e abrangem diferentes dimensões do comprometimento renal. Enquanto a creatinina, a TFG e a cistatina C estão principalmente relacionadas à avaliação da filtração glomerular, a albuminúria fornece informações sobre alterações glomerulares e também pode refletir congestão no contexto cardiorrenal. Por sua vez, o sedimento urinário e os biomarcadores tubulares, como NGAL, KIM-1 e L-FABP, podem fornecer evidências de lesão ou estresse tubular, enquanto TIMP-2 e IGFBP7 permitem identificar alterações celulares mais precoces. Essa diferenciação é particularmente relevante na síndrome cardiorrenal, na qual alterações da função renal podem ocorrer sem necessariamente representar lesão estrutural. Assim, a interpretação integrada desses marcadores, em conjunto com os biomarcadores cardíacos e os dados clínicos, pode ampliar a caracterização do fenô-

tipo cardiorrenal e auxiliar na avaliação diagnóstica e prognóstica.

Perspectivas futuras e inovações no tratamento

CONCLUSÃO

A síndrome cardiorrenal constitui uma condição complexa, marcada pela interação bidirecional entre os sistemas cardiovascular e renal. As evidências analisadas demonstram que essa interação está relacionada à elevada morbimortalidade e à progressão da disfunção orgânica, envolvendo mecanismos hemodinâmicos, neuro-hormonais, inflamatórios e metabólicos.

Nesse contexto, o reconhecimento precoce da síndrome é fundamental, integrando a avaliação clínica, exames laboratoriais, métodos de imagem e biomarcadores cardíacos e renais,

uma vez que nenhum marcador isolado permite caracterizar integralmente a condição. O tratamento, deve ser individualizado e direcionado à preservação das funções cardíaca e renal, com destaque para estratégias terapêuticas que atuem de forma integrada sobre ambos os sistemas supracitados.

Por fim, a abordagem da síndrome cardiorrenal deve ser precoce, integrada e multidisciplinar, considerando a complexidade fisiopatológica e a heterogeneidade de suas manifestações. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, permanecem desafios quanto à identificação precoce da lesão orgânica e à definição das melhores estratégias de manejo, reforçando a necessidade de novas pesquisas e da atualização contínua das evidências para melhorar os desfechos clínicos desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALETRAS, G.; *et al.* Integrating novel biomarkers into clinical practice: a practical framework for diagnosis and management of cardiorenal syndrome. *Life*, v. 15, n. 10, p. 1540, 2025. DOI: 10.3390/life15101540.
- BARRERA-CHIMAL, J.; *et al.* The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone is a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clinical Science*, v. 136, n. 12, p. 1005–1017, 2022. DOI: 10.1042/CS20220212.
- CAMPOS-SÁENZ DE SANTAMARÍA, A.; *et al.* VExUS protocol along cardiorenal syndrome: an updated review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 4, p. 1334, 2025. DOI: 10.3390/jcm14041334.
- CHUNG, E. Y. M.; *et al.* Biomarkers in cardiorenal syndrome and potential insights into novel therapeutics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, p. 868658, 2022. DOI: 10.3389/fcvm.2022.868658.
- EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 2, p. 117–127, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.
- GALLO, G.; LANZA, O.; SAVOIA, C. New insight in cardiorenal syndrome: from biomarkers to therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 6, art. 5089, 2023. DOI: 10.3390/ijms24065089.
- HEERSPINK, H. J. L.; *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 15, p. 1436–1446, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- KHIN, H. H. E.; *et al.* Imaging of congestion in cardiorenal syndrome. *Current Heart Failure Reports*, v. 22, n. 1, p. 10, 2025. DOI: 10.1007/s11897-025-00695-z
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, v. 105, suppl. 4S, p. S117–S314, 2024.
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, v. 105, n. 4S, p. S117–S314, 2024.
- MCCALLUM, W.; SARNAK, M. J. Síndrome cardiorrenal no hospital. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 18, n. 7, p. 933–945, 2023. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000064.
- MCCALLUM, W.; TESTANI, J. M. Updates in cardiorenal syndrome. *Medical Clinics of North America*, v. 107, n. 4, p. 763–780, 2023. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.03.011.
- MCDONAGH, T. A.; *et al.* 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 44, n. 37, p. 3627–3639, 2023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- PATEL, K. P.; KATSURADA, K.; ZHENG, H. Cardiorenal syndrome: the role of neural connections between the heart and the kidneys. *Circulation Research*, v. 130, n. 10, p. 1601–1617, 2022. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319989.
- PENG, X.; ZHANG, H. P. Acute cardiorenal syndrome: epidemiology, pathophysiology, assessment, and treatment. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 24, n. 2, p. 40, 2023. DOI: 10.31083/j.rcm2402040.
- RAINA, R.; *et al.* An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome. *Cardiology Research*, v. 11, n. 2, p. 76–88, 2020. DOI: 10.14740/cr955.
- RANGASWAMI, J.; *et al.* Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 139, n. 16, p. e840–e878, 2019. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000664.
- SALVATORE, T.; *et al.* An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 7, p. 3651, 2022. DOI: 10.3390/ijms23073651.

VILLEGAS-GUTIÉRREZ, L. Y.; *et al.* Kidney replacement therapies and ultrafiltration in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Medicine*, v. 14, n. 1, p. 320–333, 2024. DOI: 10.1159/000539547.

ZHAO, B.-R.; *et al.* Cardiorenal syndrome: clinical diagnosis, molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 46, n. 6, p. 1539–1555, 2025. DOI: 10.1038/s41401-025-01476-z.