

**SILVIA EMANOELLA SILVA MARTINS DE SOUZA**

**DESFECHO DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM COM SÍNDROME  
CARDIORRENAL COM SUPORTE DIALÍTICO QUE FORAM  
TRANSPLANTADOS DE CORAÇÃO EM HOSPITAL REFERÊNCIA NO  
CENTRO-OESTE DO BRASIL**

Brasília – DF, 2020

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**SILVIA EMANOELLA SILVA MARTINS DE SOUZA**

**DESFECHO DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM COM SÍNDROME  
CARDIORRENAL COM SUPORTE DIALÍTICO QUE FORAM  
TRANSPLANTADOS DE CORAÇÃO EM HOSPITAL REFERÊNCIA NO  
CENTRO-OESTE DO BRASIL.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antibas Atik

**SILVIA EMANOELLA SILVA MARTINS DE SOUZA**

**DESFECHO DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM COM SÍNDROME  
CARDIORRENAL COM SUPORTE DIALÍTICO QUE FORAM  
TRANSPLANTADOS DE CORAÇÃO EM HOSPITAL REFERÊNCIA NO  
CENTRO-OESTE DO BRASIL.**

**Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em  
Ciências Médicas pelo Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas da  
Universidade de Brasília.**

Aprovada em: 26/09/2020

Página assinada digitalmente via SEI UnB: código verificador **5649801** e código CRC **CC4B73A6**

Banca examinadora

---

Dr. Fernando Atibas Atik  
Universidade de Brasília  
(Presidente)

---

Dr. Wagner Luís Gali  
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal  
1º Membro Titular

---

Dr. Joel Paulo Rossomano Veiga  
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal  
2º Membro Titular

---

Dr. Alvaro Valentim Lima Sarabanda  
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal  
Membro suplente

Brasília -DF, 2020.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

ES729d      Emanoella Silva Martins de Souza , Silvia  
                 DESFECHO DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM COM  
                 SÍNDROME CARDIORRENAL COM SUPORTE DIALÍTICO QUE  
                 FORAM TRANSPLANTADOS DE CORAÇÃO EM HOSPITAL  
                 REFERÊNCIA NO CENTRO-OESTE DO BRASIL / Silvia  
                 Emanoella Silva Martins de Souza ; orientador  
                 Fernando Antibas Atik. -- Brasília, 2020.  
                 45 p.

                 Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências  
                 Médicas) -- Universidade de Brasília, 2020.

                 1. Lesão renal aguda. 2. Transplante de  
                 coração. 3. Diálise. 4. Cardiomiopatia chagásica.  
                 I. Antibas Atik, Fernando, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que me encheu de saúde e perseverança durante todo este processo num momento muito rico para a minha vida, mas em contra partida delicado para continuidade da pesquisa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Atik, por ser pessoas inspiradoras, competentes e demonstrarem também bondade, gentileza e carinho durante a realização deste projeto.

Aos meus pais por me ensinarem a vencer qualquer adversidade para quebrar os paradigmas da vida e mudar os rumos de qualquer história.

Ao meu marido e companheiro André, por não me deixar desanimar, por me inspirar e ser meu porto seguro.

À minha família pela torcida e orações incondicionais em todas as minhas empreitadas.

Às colegas Solange Santana, Carolina Couto, por me ajudarem na coleta dos dados no Hospital Instituto de Cardiologia do Distrito Federal.

Às equipes de Transplante, ambulatório e Unidade de Dor Torácica que direta ou indiretamente me ajudaram nesta pesquisa.

*Superar os nossos fracassos e os  
momento difíceis da vida é sempre um  
aprendizado, difícil, mas a gente supera e  
vamos vivendo a vida ao nosso modo,  
com os nossos valores, transformando a  
nossa vida passo a passo, dia após dia.  
Superar o fácil não tem mérito, é  
obrigação; vencer o difícil é glorificante,  
pense nisso!...*

***Profª Lourdes Duarte***

## RESUMO

**Introdução:** A principal causa de óbitos em pacientes dialíticos é a cardiopatia (REIS, 2011). Cerca de 50% dos pacientes dialíticos falecem a partir de um evento cardíaco (FOLEY et al, 1998; HERBERT et al, 2010). Pacientes dialíticos tem mortalidade cardiovascular 30 vezes maior e 500 vezes maior entre 25 e 34 anos de idade, relacionados a população em geral da mesma idade e etnia (FOLEY et al, 1998; SARNAK et al, 2003). **Objetivo:** Determinar os resultados precoces e tardios de pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico em diálise. **Métodos:** No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, 51 pacientes com choque cardiogênico sob dependência inotrópica foram submetidos a transplante cardíaco ortotópico. Pacientes com e sem hemodiálise pré-transplante foram comparados em relação aos resultados hospitalares e sobrevida a longo prazo. O modelo de risco proporcional de Cox identificou preditores de mortalidade tardia. **Resultados:** Houve uma tendência de maior mortalidade em pacientes com hemodiálise pré-operatória (33,3% versus 11,9%,  $p = 0,1$ ). A diálise também foi necessária em 52,4% dos pacientes que não estavam em diálise pré-operatória. Todos os sobreviventes tiveram recuperação completa da função renal, com tempo semelhante após o transplante [18,5 dias versus 15 dias,  $p = 0,75$ ]. A sobrevida atuarial foi de 82,4%, 76,5% e 66,5% em 6 meses, 1 ano e 5 anos, respectivamente, sendo semelhante com ou sem diálise pré-transplante (log-rank 0,79). Tempo isquêmico frio superior a 180 minutos (HR 4,37 IC95% 1,51 - 12,6;  $p = 0,006$ ) e diálise pré-transplante (HR = 7,19 IC95% 1,13 - 45,7;  $p = 0,04$ ) foram preditores independentes de mortalidade a longo prazo. **Conclusões:** Em um sistema de saúde com disponibilidade limitada de suporte circulatório mecânico, o transplante cardíaco no cenário de lesão renal aguda dependente de diálise está associado a maior risco imediato, com razoável sobrevida a longo prazo.

**Palavras-chave:** Lesão renal aguda; Transplante de coração; Diálise; Cardiomiopatia chagásica

## ABSTRACT

**Introduction:** The main cause of death in dialysis patients is heart disease (REIS, 2011). Approximately 50% of dialysis patients die from a cardiac event (FOLEY et al, 1998; HERBERT et al, 2010). Dialysis patients have cardiovascular mortality 30 times higher and 500 times higher between 25 and 34 years of age, related to the general population of the same age and ethnicity (FOLEY et al, 1998; SARNAK et al, 2003). **Purpose:** Determine the early and late outcomes of patients submitted to orthotopic heart transplantation in dialysis. **Methods:** From January 2012 to December 2017, 51 patients with cardiogenic shock under inotrope dependence, were submitted to orthotopic heart transplantation. Patients with and without pre-transplant hemodialysis were compared in regard to in-hospital outcomes and long-term survival. Cox proportional hazard model identified predictors of late mortality. **Results:** There was a tendency of higher mortality in patients with preoperative hemodialysis (33.3% versus 11.9%,  $p=0.1$ ). Dialysis was also required in 52.4% of patients that were not on preoperative dialysis. All survivors had full recovery of the kidney function, with similar timing after transplant [18.5 days versus 15 days,  $p=0.75$ ]. Actuarial survival was 82.4%, 76.5% and 66.5% at 6 months, 1 year and 5 years, respectively, being similar with or without pre-transplant dialysis (log-rank 0.79). Cold ischemic time greater than 180 minutes (HR 4.37 CI95% 1.51 – 12.6;  $p=0.006$ ) and pre-transplant dialysis (HR=7.19 CI95% 1.13 – 45.7;  $p=0.04$ ) were independent predictors of long-term mortality. **Conclusions:** In a health system with limited availability of mechanical circulatory support, heart transplantation in the setting of dialysis-dependent acute kidney injury is associated with greater immediate risk, with reasonable long-term survival.

**Keywords:** Acute kidney injury; Heart transplantation; Dialysis; Chagas cardiomyopathy

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Gráfico de sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca com suporte de inotrópico durante a internação.....	16
Figura 2 – Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo.....	17
Figura 3 - Classificação funcional, segundo a <i>New York Heart Association</i> .....	18
Figura 4 - Estágios da insuficiência cardíaca (IC), segundo <i>American College of Cardiology/ American Heart Association</i> .....	18
Figura 5 – Aumento dos neuro hormônios.....	19
Figura 6 - Eixos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca e os pontos de atuação das principais drogas utilizadas na terapêutica.....	20
Figura 7 - Fisiopatologia da SCR tipo 1: relação entre insuficiência cardíaca (IC) aguda e lesão renal aguda.....	21
Figura 8 - Gráfico suporte terapêutico pré-transplante.....	30
Figura 9 – Gráfico de admissão pré-transplante.....	30
Figura 10 – Gráfico de etiologia.....	31
Figura 11 – Gráfico de terapias antiarrítmicas pré-transplante.....	31
Figura 12 – Gráfico de níveis séricos de creatinina.....	32
Figura 13 – Gráfico de instabilidade hemodinâmica intraoperatória grave.....	33
Figura 14 – Gráfico de mortalidade hospitalar.....	33
Figura 15 – Gráfico de causa da morte.....	34
Figura 16 - Parâmetros de sobrevida atual após transplante cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca avançada hospitalizados sob dependência inotrópica.....	35
Figura 17 - Parâmetros de sobrevida atual após transplante cardíaco pela necessidade de hemodiálise.....	35

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Classificação da Síndrome Cardiorrenal.....	<b>15</b>
Tabela 2 – Tempo isquêmico (em minutos).....	<b>32</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACC – American College of Cardiology

AHA - American Heart Association

CF – Classe Funcional

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DR – Doenças Renais

ECMO – Oxigenação por Membrana Extracorpórea

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

GE – Grupo de Estudo

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IC – Insuficiência Cardíaca

ICC – Anomalias Crônicas Cardíacas

ICFEp – Fração de Ejeção Preservada

ICFEr – Fração de Ejeção Reduzida

INTERMACS - Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

LRA – Lesão Renal Aguda

NYHA – New York Heart Association

RIFLE – Risco, Lesão, Falha, Perda da Função Renal e Doença Renal em Estágio Terminal

SCR – Síndrome Cardiorrenal

SNT – Sistema Nacional de Transplantes

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
1.1. HIPÓTESE DO ESTUDO.....	23
1.2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	23
2. OBJETIVO.....	25
3. MÉTODO .....	26
3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO: .....	28
3.2. DESFECHOS.....	28
3.3. ANÁLISE DE DADOS .....	28
4. RESULTADOS.....	30
5. DISCUSSÃO .....	366
6. CONCLUSÃO .....	40
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos oferece-se como a possibilidade de ofertar melhoria na qualidade de vida do paciente, a progressão da eficácia da transplantação já ocorre há algum tempo e tornou-se procedimento rotineiro para tratamento doença progressiva, incapacitante e irreversível, sendo capaz de proporcionar a recuperação de uma função perdida do corpo (BRASIL, 2019). O Sistema Nacional de Transplante - SNT criado em 1997 contribuiu substancialmente no progresso administrativo e financeiro que molda todo o processo de transplantação no Brasil (BRASIL, 2015).

Estima-se que, a prevalência da insuficiência renal correlaciona cerca de 20 a 57% com pacientes cardíacos crônicos, decorrentes da elevação recorrente da pressão venosa renal e a interação bidirecional do coração com o rim (DE SILVA et al, 2006). Os pacientes portadores da insuficiência cardíaca crônica congruente com doença renal crônica possuem morbimortalidade elevada e declínio das funções (ROBINSON et al, 2014).

O transplante é considerado como a única resposta de qualidade de vida em detrimento do tratamento rígido hemodialítico e das possíveis complicações cardiovasculares que podem causar o óbito por conta da doença (SARNAK et al, 2003). Posta assim a questão, é de se dizer que o paciente transplantado sofre experiências ambíguas, seja no âmbito emocional até complicações pós-transplantação (SILVERBERG et al, 2003).

As complicações pós-transplantes nos primeiros meses manifesta-se com os altos níveis de ciclosporina sanguínea, fármaco que inibe as reações imunológicas que contribuem para a rejeição do órgão transplantado (KOBASHIGAWA et al, 2014). O uso desta droga ocasionando piora da função renal de forma progressiva evoluindo para a redução da filtração glomerular decorrente da manifestação de hipertensão arterial e diabetes ocasionado à síndrome cardiorrenal – SCR (DI LULLO et al, 2017).

A SCR piora o desempenho cardíaco na insuficiência cardíaca que resulta hipoperfusão renal, ativando a via renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático que eleva a piora no quadro da função dos rins (CRUZ et al, 2011). Já na doença renal crônica provoca a desregulação da homeostase de cálcio nos miócitos, na elevação das atividades simpáticas e aceleração de aterosclerose (JOIS; MEBAZAA, 2012).

Classificando-se em cinco categorias: A síndrome cardiorrenal do tipo 1 tem inicio agudo com

dano renal por conta da disfunção cardíaca, no tipo 2 de SCR caracteriza-se com anomalias crônicas cardíaca – ICC que manifesta na progressão de doença renal crônica. O tipo 3, Síndrome renocárdica é a isquemia aguda renal que causa a falência cardíaca; a síndrome renocárdica crônica apresenta-se no tipo 4 com deterioração e hipertrofia cardíaca, no tipo 5 manifesta uma condição sistêmica que causa ao mesmo tempo disfunção cardíaca e renal no paciente (RONCO et al, 2010).

É de verificar-se que, independente do tipo da SCR, o paciente terá hipervolemia decorrente do débito cardíaco e da congestão venosa renal, e o quadro do paciente deve ser avaliado para determinar o perfil predominante para orientar a terapia que trará melhor resultado (KSHATRIYA et al, 2010). Neste sentido, não tendo resposta positiva da terapêutica padrão, é necessário, utilizar técnicas dialíticas, como por exemplo, a peritoneal que revigora a retorno diurético e contribui também como uma ponte terapêutica para o transplante cardíaco e / ou troca da válvula cardíaca, preservando a função renal (SILVERBERG et al, 2003).

O Brasil evidencia ótimos resultados na transplantação de órgãos nos últimos cinco anos, principalmente nos casos de pacientes com insuficiência cardíaca subjacente que apresenta alta probabilidade de mortalidade (SBC, 2010). É sobremodo importante assinalar que, pacientes transplantados com suporte de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) venoarterial que necessitem de ventilação mecânica e hemodiálise intensifica a predisposição a mortalidade no transplante cardíaco (MEHRA et al., 2016).

Em virtude dessas considerações, a aplicabilidade da transplantação em pacientes com SCR é questionável a ética profissional, porém a estimativa de vida benéfica em longo prazo a pacientes com SCR transplantados é semelhante ao de pacientes de estado clínico transplantados (BARGE-CABALLERO et al., 2013). Diferente disso, é notável nos critérios de transplantação cardíaca dos Estados Unidos, que evitam os transplantes em pacientes com síndrome cardiorrenal e sim, proporcionar o tratamento paliativo e estabilização clínica na promoção de qualidade de vida e/ ou nas disfunções cardiorrenal (STEVENSON, 2015).

**Problema de Pesquisa:** Qual o desfecho (mortalidade) em pacientes portadores de síndrome cardiorrenal transplantados com suporte dialítico em hospital referência no Centro-Oeste do Brasil?

## 2- REFERENCIAL TEÓRICO

A Síndrome Cardiorrenal (SCR), descrita desde o século XIX por Robert Bright decorrente da correlação do rim e coração, se manifesta pelas mudanças das estruturas cardíacas em pacientes com patologias renais crônicas. Nos dias de hoje a interdependência de doenças renais nos pacientes cardiopatas é bem mais complexa e profunda (NÚÑEZ et al, 2015). Os distúrbios abrangentes são decorrente das alterações neuro-hormonais, pressão vascular de enchimento resultante da congestão da IC e redução da função renal decorrentes de mecanismos que resultam na diminuiçãoa filtração glomerular (VISWANATHAN; GILBERT, 2010).

A relação estreita entre a função renal e cardíaca, e a repercussão decorrente do mau funcionamento de cada um desses órgão, tornou-se cada vez mais popular e de fácil entendimento as condições nas quais as disfunções renais e cardíacas coexistem e se sobrepõem, conforme descrito na Tabela 1 (THIERER, 2018).

**Tabela 1 – Classificação da Síndrome Cardiorrenal**

<b>Tipo</b>	<b>Demoninação</b>	<b>Descrição</b>
1	Cardiorrenal agudo	Insuficiência cardíaca aguda que leva a falha renal aguda
2	Cardiorrenal crônico	Insuficiência cardíaca crônica que leva a falha renal crônica
3	Renalcardíaco agudo	Insuficiência renal aguda que leva a insuficiência cardíaca aguda
4	Renalcardíaco crônico	Insuficiência renal crônica que leva a insuficiência cardíaca crônica
5	Secundário	Enfermidade sistêmica que leva a falhas renal e cardíaca

**Fonte: RONCO, 2010.**

A lesão renal aguda (LRA) definida por alterações na creatinina e diurese séricas, de acordo com os critérios do (RIFLE) risco, lesão, falha, perda da função renal e doença renal em estágio terminal). Indicações para hemofiltração venovenosa contínua foi estabelecido por um nefrologista de forma individual, geralmente em situações de congestão venosa excessiva e lesão renal aguda, que não responderam a diuréticos intravenosos (WAHRHAFTIG; CORREIA; SOUZA, 2012).

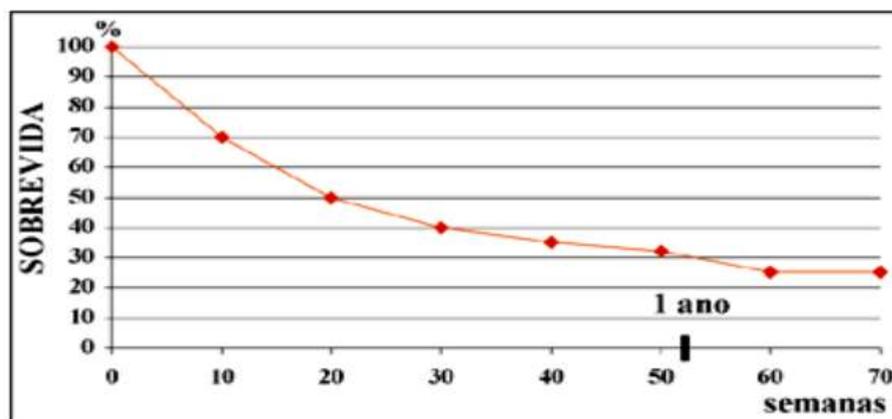
A regulação da pressão arterial, excreção renal de sódio e água, perfusão arterial, oxigenação tecidual e principalmente na manutenção da homeostase da água corporal é papel fundamental do funcionamento fisiológico de ambos os órgãos e por isso a disfunção de um. um deles se traduz na disfunção do outro, assim como a IC-renal quando ocorre de forma conjunta em pacientes com IC apresenta prevalência de 10 a 40%, da mesma forma, foi demonstrado que a deterioração da função renal durante o episódio de insuficiência cardíaca aguda, afeta negativamente o prognóstico dos pacientes, com aumento da admissão em unidade de terapia intensiva, maior necessidade de ventilação mecânica e internação hospitalar. prolongado, aumento da

morbimortalidade e necessidade de reanimação cardiopulmonar, bem como aumento da taxa de reinternação em curto e longo prazo (MEZA-AYALA; LÓPEZ,2020).

## 2.1 História Natural

A Insuficiência Cardíaca é uma afecção muito limitante, contínua sendo uma síndrome de características malignas, com alto índice de mortalidade nas formas avançadas da doença, vários estudos mostraram que atinge 50% em um ano (Figura 1), em pacientes na classe funcional (CF) IV da New York Heart Association (NYHA), tornando-se maior naqueles que necessitam de suporte inotrópico para sua compensação (BARRETTO; RAMIRES, 1998).

**Figura 1- Gráfico de sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca com suporte de inotrópico durante a internação**



Fonte: BARRETTO; RAMIRES, 1998

## 2.2. Conceitos e estágios

A insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica, sistêmica, caracterizada pela incapacidade do coração atuar adequadamente como bomba, e em decorrência de sua predominância, morbidade e mortalidade, apresenta elevado impacto na saúde pública, sendo considerado nos países de primeiro mundo a primeira causa de hospitalização, principalemnte dos indivíduos acima de 65 anos (ROHDE et al, 2018).

O termo insuficiência cardíaca pode ser dividida em dois grupos, sendo a insuficência cardíaca crônica, caracterizada pela natureza progressiva e persistente da doença, enquanto o termo insuficiência cardíaca aguda, fica reservado para alterações rápidas ou graduais de sinais e sintomas, que resultam de terapia urgente (ROHDE et al, 2018).

## 2.3 Classificação da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida), a gravidade dos sintomas (classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e o tempo e progressão da doença “diferente estágios” (ROHDE et al, 2018).

### 2.3.1 Classificação de acordo com a fração de ejeção

Ponikowski et al (2016) afirmam que:

A principal terminologia usada historicamente para definir IC baseia-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e compreende pacientes com FEVE normal ( $\geq 50\%$ ), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), e aqueles com FEVE reduzida ( $< 40\%$ ), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). Por outro lado, pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49% sempre foram considerados como “zona cinzenta da fração de ejeção” e não recebiam denominação específica (Figura 2).

**Figura 2 – Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo**

Tipo	ICFER	ICFEi	ICFEP
Função ventricular	FEVE $< 40\%$	FEVE 40 – 49%	FEVE $\geq 50\%$
Biomarcadores	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

\*BNP  $> 35-50$  pg/mL ou NT-proBNP  $> 125$  pg/mL. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B. Fonte: PONIKOWSKI et al, 2016.

ROHDE et al, 2018 explicam que:

A diferenciação dos pacientes de acordo com a FEVE tem particular importância, uma vez que eles diferem em relação às suas principais etiologias, às comorbidades associadas e, principalmente, à resposta à terapêutica (ROHDE et al, 2018).

### 2.3.2 Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas

Segundo o The Criteria Committee of the New York Heart Association (1994):

A classificação funcional de acordo com a NYHA continua sendo a classificação usada para descrever e classificar a gravidade dos sintomas.

Butler; Gheorghide; Metra (2016) concordam que:

Esta classificação se baseia no grau de tolerância ao exercício e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso (Figura 3). Pacientes em classe funcional da NYHA III a IV apresentam condições clínicas progressivamente

piores, internações hospitalares mais frequentes e maior risco de mortalidade. Por outro lado, embora pacientes em NYHA II apresentem sintomas mais estáveis e internações menos frequentes, o processo da doença nem sempre é estável, e estes pacientes podem apresentar morte súbita sem piora dos sintomas.

**Figura 3 – Classificação funcional, segundo a New York Heart Association**

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

**Fonte: Adaptado de THE CRITERIA COMMITTEE OF NYHA, 1994.**

### 2.3.3 Classificação de acordo com a progressão da doença

Hunt et al (2009) comparam a NYHA e a ACC/AHA:

Enquanto a classificação segundo a NYHA valoriza a capacidade para o exercício e a gravidade dos sintomas da doença, a classificação por estágios da IC proposta pela American College of Cardiology/American Heart Association ACC/AHA (HUNT et al 2009) enfatiza o desenvolvimento e a progressão da doença (Figura 4).

**Figura 4 – Estágios da insuficiência cardíaca (IC), segundo American College of Cardiology/ American Heart Association**

Estágio	Descrição	Abordagens possíveis
A	Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC	Controle de fatores de risco para IC: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade. Monitorar cardiotoxicidade
B	Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC	Considerar IECA, betabloqueador e antagonistas mineralocorticoides Tratamento clínico otimizado*
C	Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC	Medidas adicionais * Considerar TRC, CDI e tratamento cirúrgico Considerar manejo por equipe multidisciplinar
D	IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada	Todas medidas acima Considerar transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular

**Fonte: Adaptado de HUNT et al 2009.**

Esta classificação inclui desde o paciente com risco de desenvolver IC, cuja abordagem deve ser feita no sentido de prevenir seu desenvolvimento quanto o paciente em estágio avançado da doença, que requer terapias específicas, como transplante cardíaco e/ou dispositivos de assistência ventricular. Pacientes com IC em estágio C (doença estrutural com sintomas de IC) são o principal foco desta diretriz, e a abordagem terapêutica deste estágio encontra-se nos itens 7 e 9 de IC Crônica (ROHDE et al, 2018).

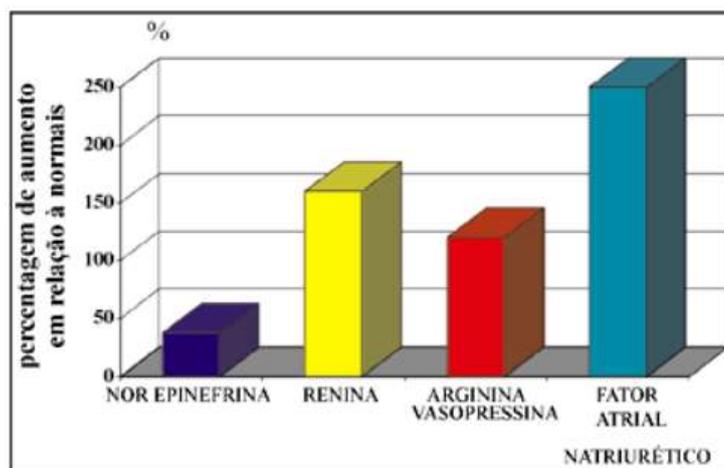
## 2.2 Fisiopatologia da insuficiência Cardíaca e a relação com a síndrome cardiorrenal

A compreensão da fisiopatologia nas suas formas avançadas auxilia na orientações e no manejo terapêutico da doença.

As causas da insuficiência cardíaca estão relacionadas com a queda da função cardíaca que incapacita o coração em adequação da sua ejeção as necessidades metabólicas do organismo ou realiza-las através de elevadas pressões de enchimento, e como consequencia devido ao baixo debito cardiaco, resulta no deficit da perfusão tecidual, congestão pulmonar e /ou sistêmica (ZIPS, 2014).

Desencadeada por alterações na estrutura do coração, podem ser de origem crônica como por exemplo a hipertensão arterial sistêmica (HAS), e as de natureza aguda como por exemplo o infarto agudo do miocárdio (IAM), ambas, podem ocasionar alterações na estrutura do miocárdio, comprometendo as pressões de enchimento e/ou perda de músculo cardíaco, levando ativação de mecanismos neuro-hormonais (Figura 5) com objetivo de compensar a redução do débito cardíaco, mas que quando não compensadas, evoluem com ma adaptação, sobrecarregado o sistema cardiovascular em seus vários aspectos funcionais (SCOLARI et al, 2018).

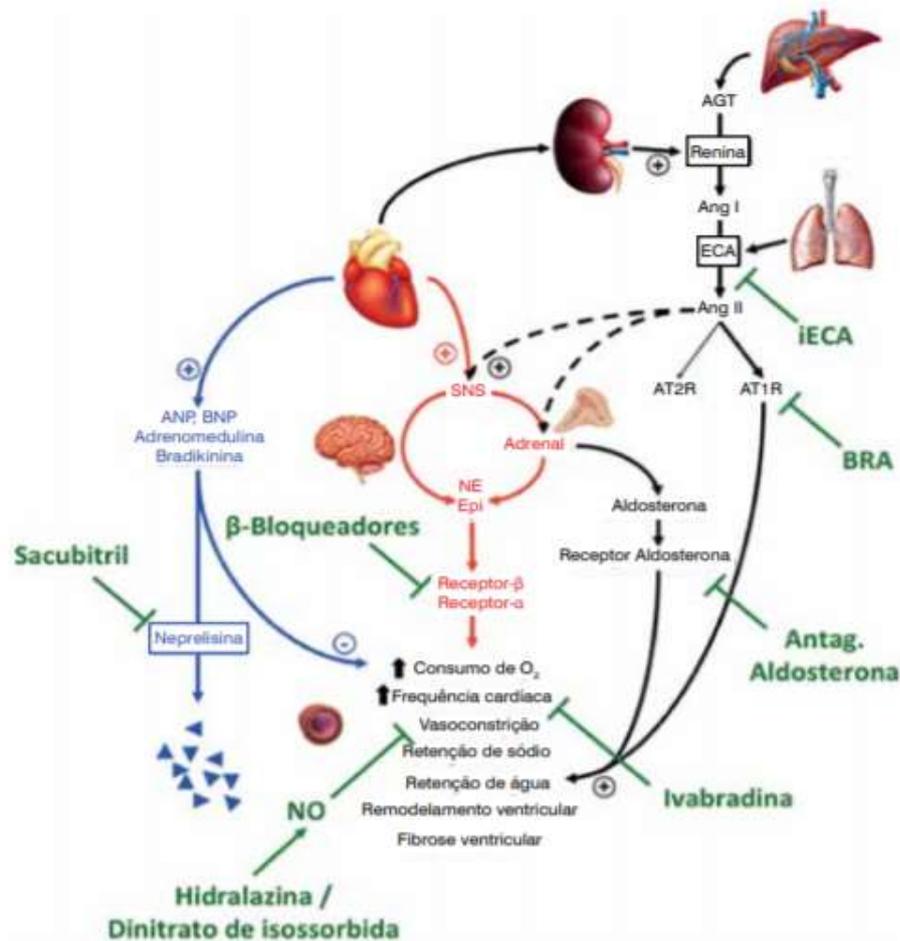
**Figura 5 – Aumento dos neuro hormônios**



**Fonte: PFEFFER, et al, 1998.**

Durante a fase inicial da doença, como proposta fisiologica ocorre um fenomeno denominado Frank Starling, conceituamente definido como um mecanismo de remodelamento, como proposta inicial de manter os pacientes compensandos de manifestações clínicas e patológicas decorrentes de alterações moleculares, celulares e intersticiais do miocárdio, no qual no decorrer da doença evolui com a modificação no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração, como resultado de uma agressão ao miocárdio, a Figura 6 representa os eixos fisiopatológicos da doença (FILHO et al., 2015).

**Figura 6 - Eixos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca e os pontos de atuação das principais drogas utilizadas na terapêutica.**



**Fonte: SCOLARI et al, 2018.**

Dentre as complicações da IC está o desequilíbrio da relação entre neuro-hormônios um importante mecanismo compensatório em resposta a redução do débito cardíaco, que quando aumentada na tentativa de compensar os pacientes contribui para a intensificação dos danos do músculo cardíaco e das manifestações clínicas, dentre elas, a relacionadas ao sistema renina-angiotensina como ativação simpática e neuro humoral com efeitos vasodilatadores e vasoconstritores, com predomínio dos segundos, levando a piora da função cardíaca a resistência e ao estímulo da retenção de sódio, levando a piora da função renal (MORA, et al. 2016).

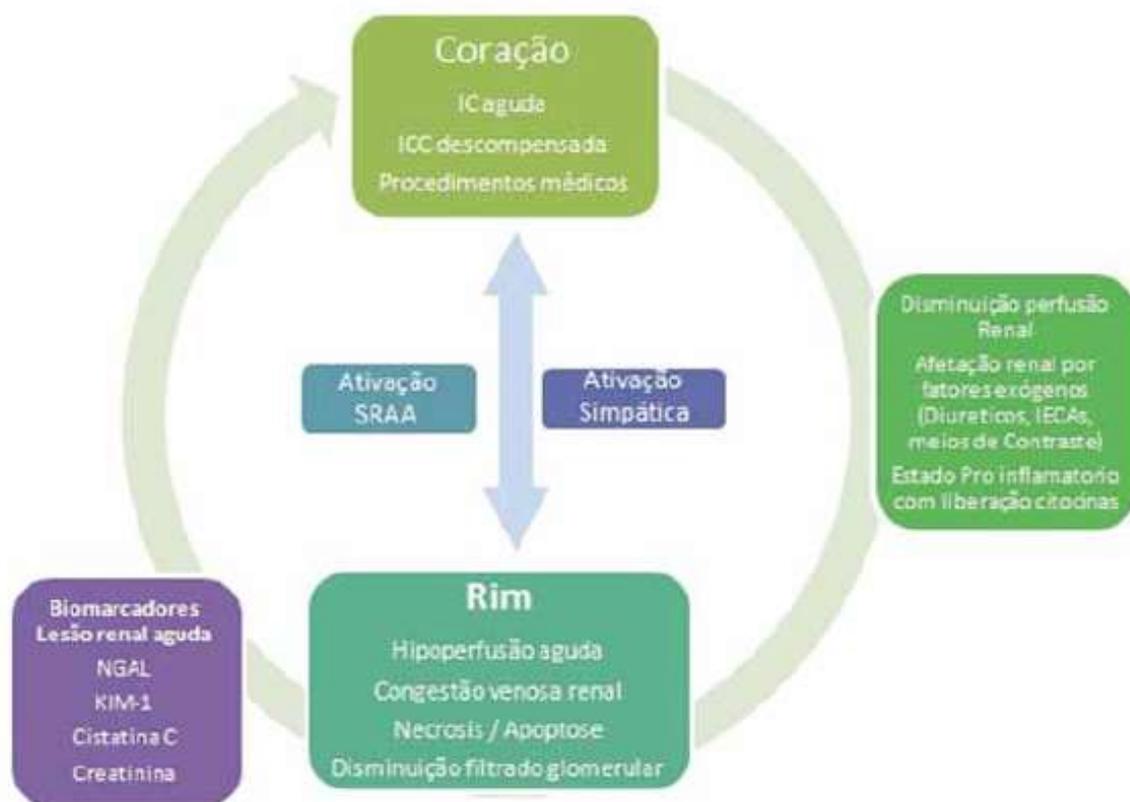
Segundo (Grazia et al. 2012):

Vários mecanismos podem desempenhar um papel importante na patogênese da lesão renal no SCR agudo, como por exemplo, a congestão venosa, a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a ruptura do eixo hipotálamo-hipófise, assim como a alteração da sinalização celular imunológico (Figura 7).

Referente a ativação do neuro-hormonal, dentre elas, também temos o aumento da

excitabilidade elétrica que desencadeiam arritmias letais e isquemia, levando o paciente a morte súbita (HERZOG, 2005).

**Figura 7 - Fisiopatologia da SCR tipo 1: relação entre insuficiência cardíaca (IC) aguda e lesão renal aguda.**



**Fonte: Grazia et al. 2012.**

A SCR, descrita desde o século XIX por Robert Bright decorrente da correlação do rim e coração, manifesta-se pelas mudanças das estruturas cardíacas em pacientes com patologias renais crônicas, nos dias de hoje a interdependência de doenças renais e cardiopatas é bem mais complexa e profunda (NÚÑEZ et al, 2015). Os distúrbios abrangentes das alterações dos neuro-hormonais e pressão vascular de enchimento resultante da congestão da IC e redução da função renal (VISWANATHAN; GILBERT, 2010).

A SCR, afeta mais de 23 milhões de pessoas no mundo e é considerada, do ponto de vista epidemiológico, uma síndrome grave, com uma taxa de sobrevivência de 5 anos (MOZAFFARIAN, et al, 2016).

A mortalidade por DCV representa 28% do total de óbitos ocorridos no Brasil nos últimos cinco anos e atinge 38% dos óbitos na faixa etária produtiva (18 a 65 anos). Os custos estimados por DCV foram de R\$ 37,1 bilhões de reais no ano de 2015, um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015. Os custos estimados pela morte prematura por DCV

representam 61% do total de custo por DCV, os custos diretos com internações e consultas foram de 22% e os custos pela perda da produtividade relacionados à doença foram de 15% do total. Os gastos com saúde no Brasil são estimados em 9,5% do PIB e o custo médio das DCV foi estimado em 0,7% do PIB (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

A resposta fisiológica correlacionada a complicação cardiorenal decorrente da elevação repentina da pressão auricular diminuindo o tônus simpático renal e ao mesmo tempo, a liberação de péptido natriurético aumentada ocasionando a alteração neuro-hormonal (ISMAIL et al, 2012).

Esse aumento nos impulsos cardíacos desencadeia a ativação do sistema da renina-angiotensina-aldosterona, que piora o quadro renal do paciente, que por sua vez, acarreta a desequilíbrio hemostático de cálcio nos miócitos elevando atividades do sistema nervoso simpático (HATAMIZADEH et al, 2013).

Não pode-se esquecer que estes fenômenos predis põem o descolamento da curva do volume da pressão ventricular esquerda que resulta em insuficiência cardíaca congestiva, podendo o paciente apresentar uremia renal, que por sua vez, o decaimento das funções renais contribui para a anemia que aumenta os danos no coração nos estado avançado da doença (PALAZZUOLI et al, 2007).

Em virtude dessas condições o diagnóstico para síndrome cardiorenal é complexa e multifacetária, necessitando o uso de várias ferramentas que ajudem a identificar as disfunções das estruturas e evidenciar as características que predominam SCR, já o tratamento pode ser por meios de controle corporal, descongestionantes, diuréticos e até mesmo hemodiálise (ISMAIL et al, 2012).

O controle corporal é de extrema importância para aliviar a congestão cardíaca, já que a diminuição do mesmo refletindo a queda do volume que causa a lesão renal. Quanto ao uso dos descongestionantes e diuréticos para estabilização hemodinâmica e diminuição da retenção hídrica do paciente e a submissão à hemodiálise para alcançar o balanço hemodinâmico negativo (CICE et al, 2003).

A disfunção renal tem grande relevância nos pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca, principalmente aqueles em estágio terminal da doença, e neste contexto, são considerados como estratégia terapêutica a colocação de dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE) ou transplante de coração (HASIN et al, 2012)

A dialise é um procedimento que elimina o volume da contração cardíaca normal e elimina mais sódio do plasma melhorando a expansividade da função renal do paciente e ao mesmo tempo, proporcionando resposta terapêutica de ponte para transplante de coração melhorando a qualidade de

vida (MEHROTRA; KATHURIA, 2006).

O transplante é encarada como uma esperança de melhoria de vida e fim do tratamento que engloba a síndrome cardiorenal, o transplante do coração faz-se necessário quando tratamentos clínicos e intervenções não proporciona a melhora da qualidade de vida dos cardiopatas. A transplantação cardíaca é uma intervenção cirúrgica mediadora entre o paciente com cardiopatia terminal e a expectativa de melhoria no bem-estar referente ao ano anterior ao tratamento (MAISEL et al, 2011).

A cirurgia é somente indicada ao paciente após uma discussão preliminar com o aval do cardiologista clínico e do cirurgião responsável, e quando há confirmação da inferioridade de 20% de ejeção ventricular esquerda em exames laboratoriais e todos os critérios que devem ser adotados de acordo com recomendações internacionais (SBC, 1999).

### **1.1. HIPÓTESE DO ESTUDO**

Estudar a evolução de pacientes em choque cardiogênico sob suporte inotrópico submetidos a transplante cardíaco na vigência de lesão renal aguda dependente de diálise.

### **1.2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

As doenças renais (DR) são frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, seja ela na sua forma moderada ou grave. Comparados com pacientes com insuficiência cardíaca sem DR, esses pacientes apresentam maior morbimortalidade, no entanto, não se sabe ao certo o manejo destes.

Pacientes com insuficiência cardíaca avançada admitidos com insuficiência cardíaca descompensada e choque cardiogênico representam um desafio. Esse subconjunto é particularmente vulnerável a lesão renal aguda e falência de múltiplos órgãos.

Atualmente, é sabido que é possível mudar o curso da história da doença natural da IC, com a evolução da medicina, o conhecimento da fisiopatologia e desenvolvimento de técnicas e manejos, através de medidas medicamentosas e ou cirúrgicas.

O suporte circulatório mecânico temporário é atualmente uma das medidas para auxiliar no manejo da doença e frequentemente necessário para otimizar o débito cardíaco e estabilizar a perfusão tecidual (CIARKA et al, 2017). Posteriormente, os dispositivos de assistência ventricular

implantáveis como ponte para o transplante cardíaco são a abordagem padrão em uma condição estável antes do desenvolvimento de danos irreversíveis nos órgãos (TEUTEBERG et al, 2019 e KIRKLIN et al, 2020).

Singh et al (2011) afirmam que com a implantação do dispositivo de assistência ventricular esquerda, a função renal pode melhorar a curto prazo, principalmente se a fisiologia cardiorrenal estiver presente.

Em alguns países, dispositivos de assistência ventricular ou temporários para suporte mecânico não estão prontamente disponíveis, principalmente devido a restrições econômicas, o que torna essencial a busca por outras alternativas.

## **2. OBJETIVO**

Determinar em um único centro os resultados precoces e tardios de pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico em diálise.

### 3. MÉTODO

Esta pesquisa foi desenhada e executada como um estudo observacional, analítico, transversal e retrospectivo de uma amostra de acesso por conveniência constituída por pacientes listados para transplante cardíaco que evoluíram com lesão renal aguda internados num serviço referência para transplante de coração no Centro-Oeste do Brasil, no período entre janeiro de 2012 á dezembro de 2017

A população, considerando que todos os selecionados são residentes do Distrito Federal, foi separada de forma não-aleatória, sendo formado um único Grupo de Estudo (GE) composto por cento e oitenta e dois (182) pacientes, todos transplantados entre o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017.

Os dados do estudo foram recuperados em parte do registro prospectivo de cirurgia cardiovascular e em parte do prontuário médico eletrônico de cada paciente. Esses dados foram aprovados pelo Conselho de Revisão Institucional, que aprovou seu uso para fins de pesquisa com o consentimento do paciente dispensado.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (CAAE: 54488616.4.0000.0026) em 26 de abril de 2017) e esteve em conformidade com os princípios éticos para pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidos pela Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinque, atualizada em 2013) em todas as suas etapas.

A amostra do estudo foi composta por cinquenta e um (51) pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva com choque cardiogênico secundário à insuficiência cardíaca avançada; listados com status prioritário, de acordo com as políticas do Ministério da Saúde. Desta amostragem nove (9) pacientes apresentavam lesão renal aguda que necessitavam de hemofiltração venosa antes do transplante cardíaco e foi comparada com quarenta e dois (42) pacientes nos quais havia algum grau de síndrome cardiorrenal, mas nenhuma diálise havia sido iniciada. A idade média desta amostra foi de 50,7 anos, (intervalo entre 39,9 - 58,6) e 32 (62,7%) pacientes eram do sexo masculino.

Todos pacientes apresentavam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida que foram admitidos com insuficiência cardíaca descompensada. A avaliação e o tratamento seguiram diretrizes sobre insuficiência cardíaca aguda e crônica. (ROHDE et al, 2018; NOHRIA; LEWIS; STEVENSON, 2002). Destes, oito (8) pacientes (15,7%) apresentaram insuficiência cardíaca em estágio D e foram previamente listados para transplante cardíaco após cumprirem critérios específicos e liberação da

equipe multidisciplinar (SBC, 2018). Os quarenta e três (43) restantes (84,3%) tiveram o diagnóstico de insuficiência cardíaca avançada estabelecido durante a internação, que foi a mesma em que foram transplantados.

Após avaliação e estabilização inicial, todos os pacientes foram tratados com inotrópicos intravenosos, modulação e vasodilatação neuro-hormonais, suplementação de oxigênio e terapias descongestivas. A candidatura ao transplante cardíaco foi estabelecida durante o período de estabilização, e os pacientes permaneceram hospitalizados, diante da dependência de inotrópicos.

Pacientes com sinais de hipoperfusão sistêmica, apesar de inotrópico, foram submetidos a assistência com bomba de balão intra-aórtico. O uso de assistência circulatória mecânica temporária ou durável não estava disponível na instituição durante esse período específico, devido à falta de financiamento.

A lesão renal aguda (LRA) foi definida por alterações na creatinina e diurese séricas, de acordo com os critérios do RIFLE (risco, lesão, falha, perda da função renal e doença renal em estágio terminal) (MEHTA et al, 2007). Indicações para contínua hemodiafiltração venovenosa foi estabelecido por um nefrologista de forma individual, geralmente em situações de lesão renal aguda e congestão venosa excessiva, que não respondem a diuréticos intravenosos.

Todos os pacientes foram listados com status prioritário, de acordo com as políticas do Ministério da Saúde. O transplante cardíaco ortotópico com anastomose bicaval foi realizado com circulação extracorpórea normotérmica e cardioplegia sangüínea hipotérmica anterógrada para proteção miocárdica. Os doadores eram predominantemente não locais. A busca cardíaca de longa distância foi realizada em 28 pacientes (55%).

Os pacientes foram monitorados rotineiramente com cateter de artéria pulmonar e ecocardiograma transesofágico intraoperatório. A gestão pós-operatória seguiu protocolos institucionais. Foram utilizados medicamentos imunossupressores triplos padrão, incluindo ciclosporina ou tacrolimus, micofenolato de mofetil e prednisona. A terapia de indução com timoglobulina foi utilizada em pacientes altamente sensibilizados ou com lesão renal aguda dependente de diálise.

Os desfechos avaliados incluíram suporte intraoperatório (tempo isquêmico do miocárdio, tempo de circulação extracorpórea), bem como taxas de morbidade e mortalidade hospitalar pós-operatórias relacionadas à necessidade de hemodiálise e à probabilidade de recuperação da função

renal. O acompanhamento foi obtido por meio de visitas clínicas de rotina pós-transplante, biópsias endomiocárdicas de vigilância e exames complementares.

### **3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:**

Foram incluídos no estudo pacientes listados em transplante cardíaco do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 que evoluíram em internação da unidade de terapia intensiva em choque cardiogênico secundário a insuficiência cardíaca avançada dialíticos e não dialíticos, de ambos os sexos e raça, independente da idade e tempo de lista.

Foram excluídos do estudo pacientes no perfil do Registro Interagencial do Suporte Circulatório Assistido Mecanicamente, maior ou igual a 4 na lista de espera, transplantes cardíacos em pacientes com doença renal terminal (taxa de filtração glomerular crônica  $<30$  ml / min / por  $m^2$ , a longo prazo dependência de diálise e/ou sinais de doença renal crônica na ultrassonografia abdominal), transplante combinado de rim e coração ou uso de suporte circulatório mecânico como uma ponte para o transplante, bem como os que morreram na lista de espera sem serem transplantados.

### **3.2. DESFECHOS**

Desfecho Primário: suporte intraoperatório (tempo isquêmico do miocárdio, tempo de circulação extracorpórea), bem como taxas de morbidade e mortalidade hospitalar pós-operatória relacionadas à necessidade de hemodiálise e à probabilidade de recuperação da função renal.

Desfecho Secundário: sobrevida dos pacientes entre o transplante até o período de dezembro de 2017.

O acompanhamento foi obtido por meio de visitas clínicas de rotina pós-transplante, biópsias endomiocárdicas de vigilância e exames complementares.

### **3.3. ANÁLISE DE DADOS**

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software estatístico JMP for SAS® (Cary, NC, EUA), versão 15.

As variáveis categóricas são resumidas em frequências e porcentagens.

Os padrões de distribuição das variáveis foram determinados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis contínuas são resumidas como média e desvio padrão quando normalmente distribuídas ou como medianas com intervalo entre trimestres quando os dados são distorcidos.

Os resultados categóricos foram comparados usando o  $\chi^2$  ou o teste exato de Fisher (com menos

de cinco observações).

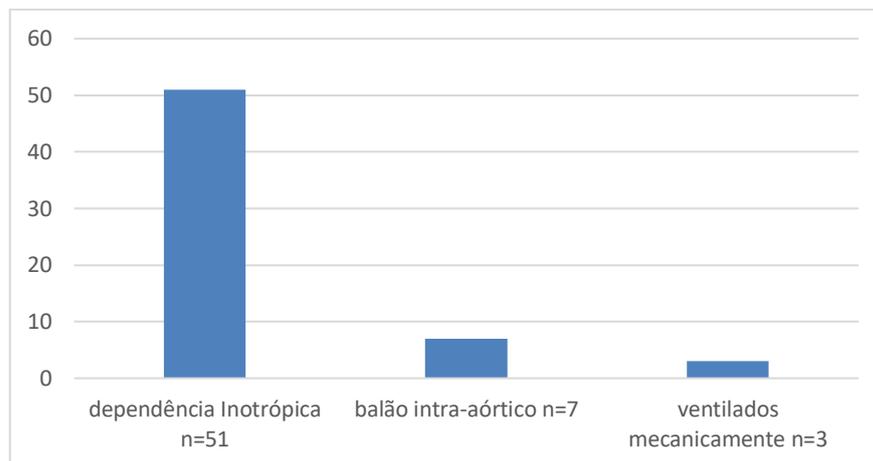
Os resultados contínuos foram comparados tanto pelos testes paramétricos (teste T de Student) quando as variáveis tinham distribuição normal, quanto pelos testes não paramétricos (Mann Whitney e Wilcoxon) quando a distribuição variável era distorcida. A sobrevida atuarial foi estudada pelo método de Kaplan Meier e o teste Log-rank utilizado na comparação dos grupos de estudo.

O modelo de risco proporcional de Cox foi construído para explicar variáveis relacionadas à sobrevida a longo prazo pós-transplante. Razões de risco com intervalos de confiança correspondentes foram determinados. O valor de PA de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

#### 4. RESULTADOS

Todos os pacientes foram listados com dependência inotrópica. Além disso, 7 (13,7%) possuíam bomba de balão intra-aórtica e 3 (5,9%) foram ventilados mecanicamente, conforme apresentado na figura 8.

**Figura 8 - Gráfico suporte terapêutico pré-transplante**

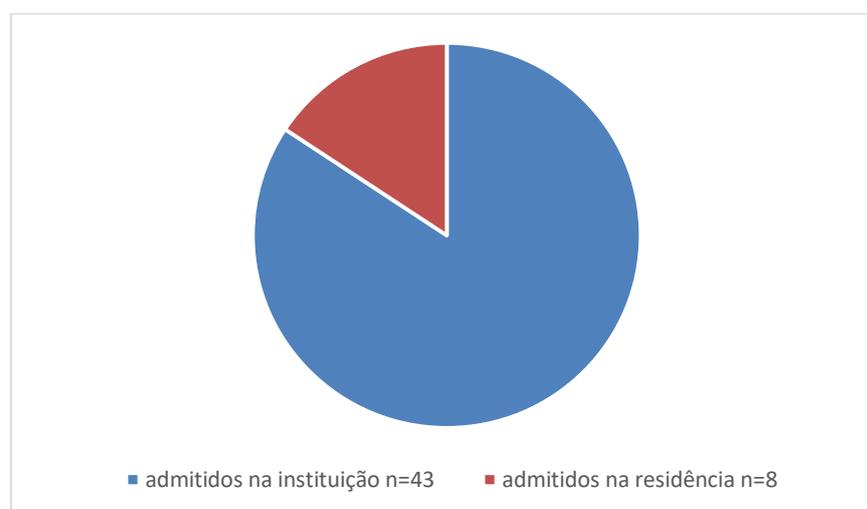


**Fonte: A autora, 2020**

Em 43 pacientes (84,3%), a admissão atual foi a primeira descompensação da doença na instituição e os pacientes foram transplantados durante o mesmo índice de hospitalização, com duração mediana da lista de espera de 21 dias (intervalo entre trimestres de 10 dias a 2 meses).

Os demais 8 pacientes (15,7%) foram listados em casa e apresentaram descompensação recente da insuficiência cardíaca.

**Figura 9 - Gráfico de admissão pré-transplante**

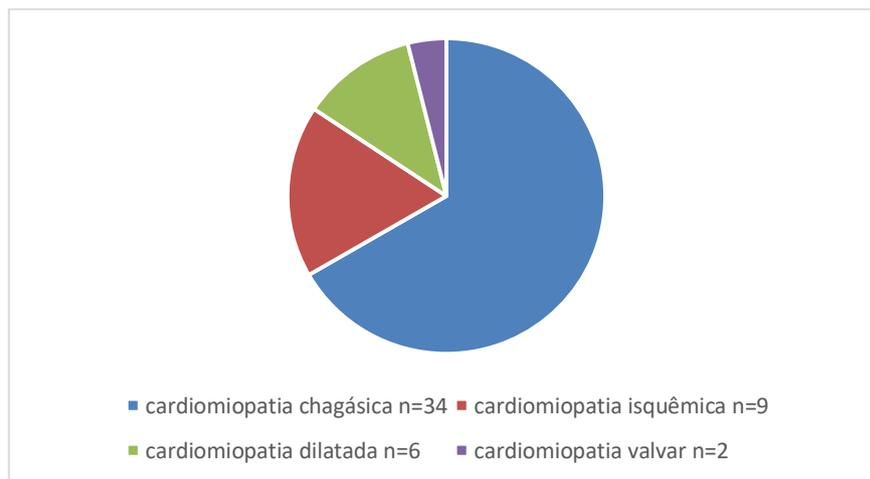


**Fonte: A autora, 2020**

A duração média da lista de espera desse grupo foi de 8,8 meses (intervalo entre trimestres de 4,9 a 10,2 meses), maior quando comparado ao grupo anterior ( $p < 0,0001$ ).

Houve predominância da cardiomiopatia chagásica como etiologia da doença em 34 (66,7%) pacientes, seguida de cardiomiopatia isquêmica em 9 (17,6%), cardiomiopatia dilatada em 6 (11,8%) e cardiomiopatia valvar em 2 (3,9%) conforme descrito na figura 10.

**Figura 10 - Gráfico de etiologia**

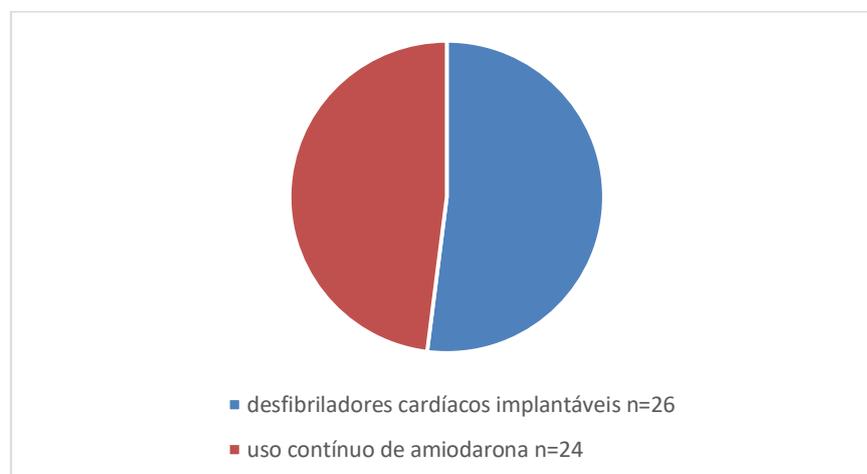


**Fonte: A autora, 2020.**

Ressalta-se que neste estudo a cirurgia cardíaca prévia foi prevalente em 13 (25,5%) pacientes.

Desfibriladores cardíacos implantáveis foram utilizados em 26 (51%) pacientes e 24 (47%) pacientes estavam em uso crônico de amiodarona, conforme é relacionado na figura 11.

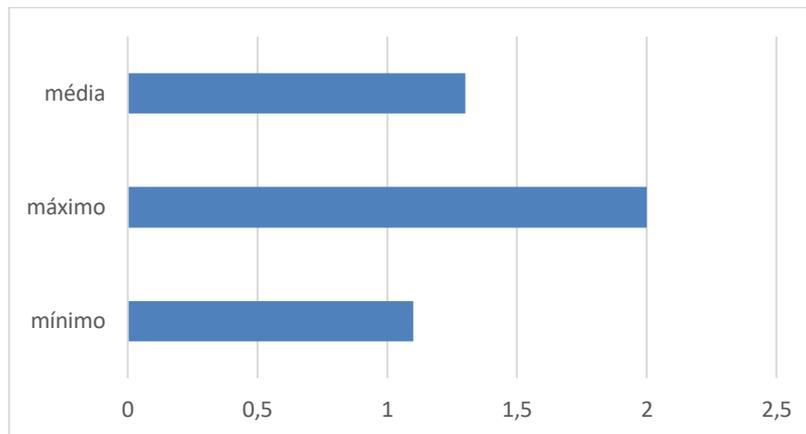
**Figura 11 - Gráfico de terapias antiarrítmicas pré-transplante**



**Fonte: A autora, 2020.**

A creatinina sérica mediana foi de 1,3 mg / dl (intervalo 1,1 - 2) (figura 12) e a taxa média de filtração glomerular estimada pela equação de Cockcroft-Gault foi de  $53,1 \pm 23,2$  mg / ml / por  $m^2$ .

**Figura 12 – Gráfico de níveis séricos de creatinina**



**Fonte: A autora, 2020.**

A taxa de filtração glomerular foi menor nos pacientes que necessitaram de hemodiálise pré-operatória (média de  $36,1 \pm 11,7$  mg / ml /  $m^2$  versus  $57,1 \pm 23,5$  mg / ml /  $m^2$ ,  $p = 0,01$ ).

#### 4.1 Resultados hospitalares

O tempo isquêmico frio médio foi de 139,5 minutos (intervalo 84,2 - 200), o tempo médio de circulação extracorpórea foi de 106 minutos (intervalo 92,7 - 132,2) e o tempo médio de pinçamento cruzado foi de 60 minutos (intervalo 51 e 74) conforme apresentado na tabela 2. Não houve diferença entre os grupos de estudo em nenhum desses horários.

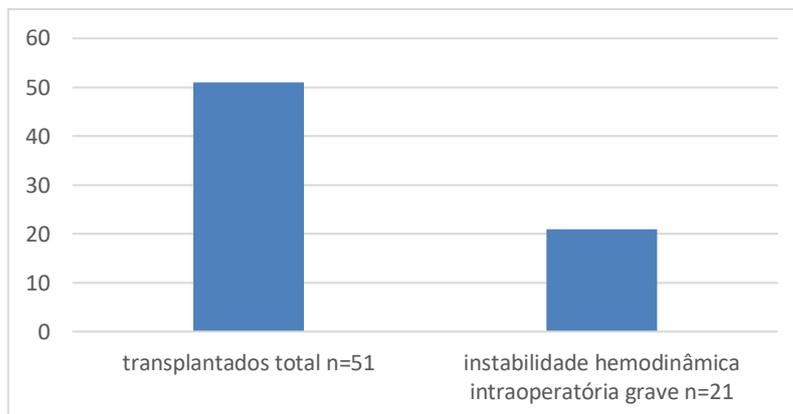
**Tabela 2: Tempo isquêmico (em minutos)**

	médio	mínimo	máximo
Tempo isquêmico frio	139,5	84,2	200
Tempo de circulação extracorpórea	106	92,7	132,2
Tempo de pinçamento cruzado	60	51	74

**Fonte: A autora, 2020.**

Instabilidade hemodinâmica intraoperatória grave definida como infusão de noradrenalina  $> 0,3$  mcg / kg / min ocorreu em 21 (41,2%) pacientes (figura 13), sendo indiferente de acordo com o grupo de estudo ( $p = 0,76$ ).

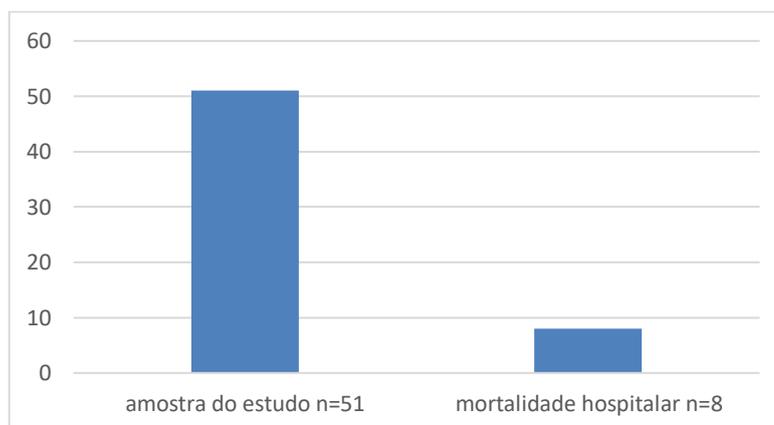
**Figura 13 – Gráfico de instabilidade hemodinâmica intraoperatória grave**



**Fonte: A autora, 2020.**

A mortalidade hospitalar ocorreu em 8 (15,6%) pacientes (figura 14). Houve uma tendência de maior mortalidade em pacientes com diálise pré-operatória (33,3% versus 11,9%,  $p = 0,1$ ).

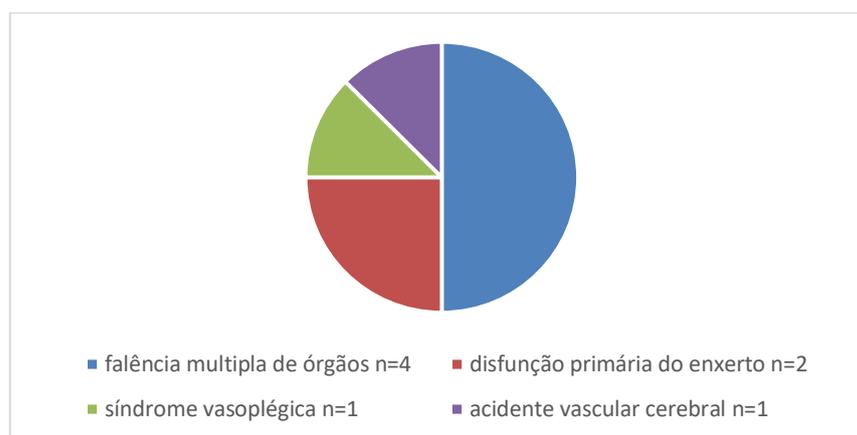
**Figura 14 – Gráfico de mortalidade hospitalar**



**Fonte: A autora, 2020.**

As causas de morte foram falência do sistema de múltiplos órgãos em quatro, disfunção primária do enxerto em dois, síndrome vasoplégica em um e acidente vascular cerebral em um (figura 15).

**Figura 15 – Gráfico de causa da morte**



**Fonte: A autora, 2020.**

Disfunção primária grave do enxerto que requer suporte de vida à membrana extracorpórea foi utilizada em 10 (19,6%) pacientes, com 80% de sobrevida hospitalar.

Os pacientes que necessitaram de diálise pós-operatória no grupo sem necessidade de pré-operatório foram 52,4%, em oposição a todos no outro grupo ( $p = 0,001$ ).

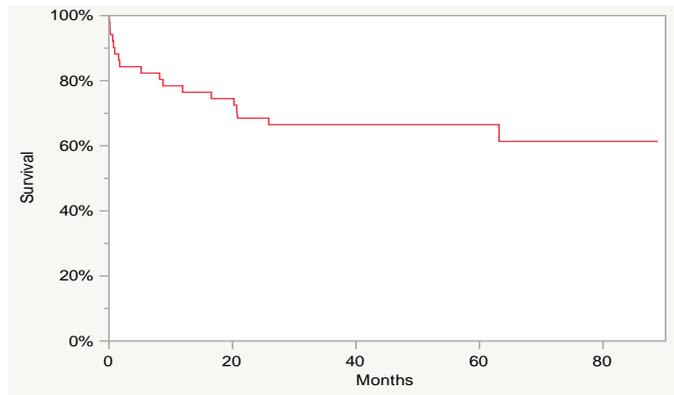
Entre as sobrevidas hospitalares, todos os pacientes tiveram uma recuperação completa da função renal antes da alta hospitalar, sem diferença no tempo de recuperação após o transplante (grupo de diálise pré-operatória: mediana 18,5 dias versus nenhum grupo de diálise pré-operatória: mediana 15 dias,  $p = 0,75$ ).

#### **4.2 Resultados a longo prazo**

O seguimento foi obtido em todos os pacientes, com duração mediana de 42,5 meses (intervalo 16,5 meses a 63 meses, variação de 1 mês a 89 meses).

A sobrevida atuarial (Figura 16) foi de 82,4%, 76,5% e 66,5% em 6 meses, 1 ano e 5 anos, respectivamente.

**Figura 16- Parâmetros de sobrevida atual após transplante cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca avançada hospitalizados sob dependência inotrópica.**

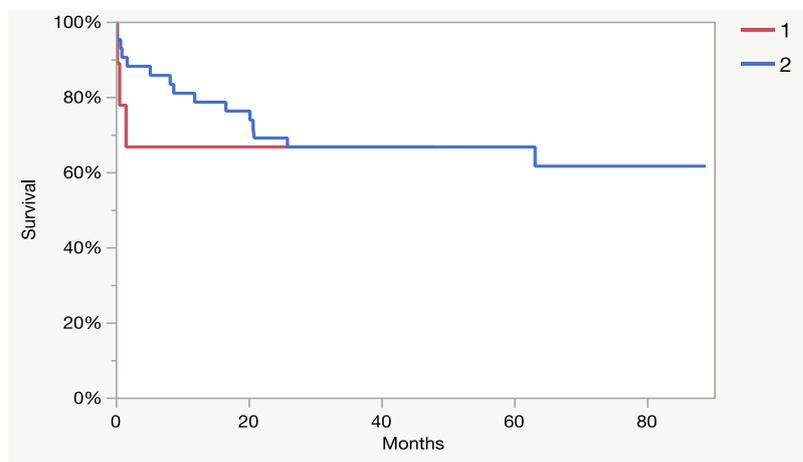


**Fonte: A autora, 2020**

Ainda assim, nesta figura anterior as áreas sombreadas correspondem a intervalos de confiança de 95%.

Apesar de ter uma tendência a maior mortalidade precoce, não houve diferença entre os grupos de estudo sobre mortalidade a longo prazo (log-rank 0,79), que equaliza em 25 meses (Figura 17).

**Figura 17 - Parâmetros de sobrevida atual após transplante cardíaco pela necessidade de hemodiálise**



**Legenda: pré-transplante (linha vermelha sólida) e sem necessidade de diálise pré-transplante (linha azul sólida). Fonte: A autora, 2020**

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi construído para contabilizar possíveis variáveis de confusão preditivas de mortalidade a longo prazo. Tempo isquêmico frio superior a 180 minutos (HR 4,37 IC95% 1,51 - 12,6;  $p = 0,006$ ) e diálise pré-transplante (HR = 7,19 IC95% 1,13 - 45,7;  $p = 0,04$ ) foram identificados como preditores independentes de mortalidade a longo prazo, após ajuste para idade, sexo, ventilação mecânica pré-operatória.

## 5. DISCUSSÃO

A presente coorte de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, hospitalizados sob dependência inotrópica, sugere que a necessidade de diálise pré-operatória acarreta maior risco imediato após o transplante, além de pior sobrevida a longo prazo. A maioria dos pacientes teve diagnóstico tardio, uma vez que a primeira admissão por descompensação da insuficiência cardíaca foi a mesma que levou ao transplante em 84,3% dos casos.

Este é um grupo particularmente problemático de pacientes a serem tratados em um sistema de saúde com recursos limitados, particularmente sem disponibilidade de dispositivos de assistência ventricular. Para minimizar a mortalidade na lista de espera, o limiar para a aceitação de órgãos é muito baixo com o uso frequente de doadores marginais, e os pacientes são frequentemente transplantados com uma função do órgão final abaixo da ideal.

A maioria dos pacientes apresentou cardiomiopatia chagásica, com algumas particularidades (BENATTI, 2017). A mortalidade de pacientes com cardiomiopatia chagásica é pior do que a observada em pacientes com insuficiência cardíaca não chagásica (FREITAS et al, 2005). A disfunção sistólica biventricular é observada em 40% dos pacientes com cardiomiopatia chagásica e está associada a pior sobrevida (NUNES et al, 2004). A doença de Chagas como etiologia da insuficiência cardíaca é um preditor independente da mortalidade na lista de espera para transplante (BERTOLINO et al, 2010).

Alterações em cascata neuro-humoral e estado inflamatório crônico com liberação de citocinas (PATARROYO et al, 2012) podem explicar a grave instabilidade hemodinâmica intraoperatória em mais de 40% dos nossos pacientes. Fatores pré-operatórios relacionados à acuidade da doença (KOBASHIGAWA et al 2014) encontrados nesse subgrupo de pacientes também podem explicar uma alta prevalência (19,7%) de disfunção primária do enxerto, necessitando de suporte de vida à membrana extracorpórea.

A lesão renal aguda dependente de diálise ocorreu em 17,6% dos nossos pacientes antes do transplante. Idealmente, o uso de suporte circulatório mecânico temporário ou durável proporcionaria recuperação total dos órgãos e, após um período de estabilização, daria a oportunidade de transplantar um paciente no estado orgânico e nutricional ideal.

A explicação convencional para o desenvolvimento da síndrome cardiorrenal (RANGASWAMI et al, 2019) é a hipoperfusão pré-renal, o fluxo aferente renal inadequado ativa o eixo renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e a secreção de arginina-vasopressina, levando à retenção de líquidos, aumento da pré-carga e agravamento da bomba. fracasso.

Além disso, pressões venosas centrais elevadas, resultando em hipertensão venosa renal, aumento da resistência renal e, finalmente, comprometimento do fluxo sanguíneo intra-renal. Essa é a fisiopatologia da lesão renal aguda em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, choque cardiogênico e dependência inotrópica na lista de espera para um transplante de coração. Embora a maioria dos pacientes de nossa coorte não tenha necessitado de diálise pré-transplante (a taxa de filtração glomerular nesse grupo foi de  $57,1 \pm 23,5$  mg / ml / m<sup>2</sup>), 52. 4% deles necessitaram de diálise pós-operatória.

Da mesma forma que nossa experiência, a literatura mostra que a lesão renal aguda é frequente após o transplante cardíaco (GULTEKIN et al, 2015). A etiologia é multifatorial. A função renal subjacente e a hemodinâmica do coração direito pré-operatório são os fatores mais importantes pré-transplante envolvidos (KOLSRUD et al, 2018). Pressão atrial direita mais alta e índice de pulsatilidade da artéria pulmonar mais baixa foram preditores de lesão renal aguda logo após o transplante cardíaco (GUVEN et al, 2018).

Fatores intraoperatórios também são cruciais, como duração da circulação extracorpórea, instabilidade hemodinâmica, uso excessivo de vasopressores, sangramento e transfusões de sangue. Sabe-se que a natureza de baixa resistência da vasculatura renal e do parênquima e a tensão muito baixa de oxigênio na medula externa também explicam a sensibilidade exclusiva dos rins à lesão induzida por hipotensão (RANGASWAMI et al, 2019). A instabilidade hemodinâmica no pós-operatório, particularmente com baixo débito cardíaco e pressões elevadas de enchimento, bem como o uso de inibidores de calcineurina e infecção ativa também desempenham um papel.

Houve uma tendência de maior mortalidade hospitalar em pacientes em diálise pré-transplante, sendo a maioria dos óbitos relacionados à falência de múltiplos órgãos e disfunção primária grave do enxerto. Alguns autores (SCHAFFER et al, 2014) mostraram achados semelhantes, enfatizando o risco potencial de transplantar um coração no cenário de dependência de diálise.

A consideração de disfunção renal crônica versus aguda ou aguda na disfunção renal crônica com potencial reversão da disfunção é vital para a tomada de decisão, porque essas são manifestações clínicas muito diferentes com risco variável (BRISCO et al, 2014).

Portanto, é essencial estabelecer a probabilidade de recuperação da função renal através de uma combinação de avaliação clínica do status da perfusão, parâmetros hemodinâmicos relevantes (invasivos e não invasivos), detecção de marcadores de lesão renal intrínseca, e uma investigação completa de explicações alternativas para o agravamento da função renal.

Além disso, a ultrassonografia renal, uma discussão multidisciplinar de riscos e benefícios e possivelmente biópsia, pode influenciar na decisão de prosseguir ou não com um transplante combinado de coração e rim, que mostrou resultados superiores a longo prazo (RUSSO et al, 2009).

O mesmo raciocínio foi apoiado pelas recomendações da Associação Americana de Cirurgia Torácica / Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão sobre suporte circulatório mecânico (KIRKLIN et al, 2020).

O suporte duradouro do dispositivo de assistência ventricular esquerda como ponte para o transplante não deve ser considerado em pacientes dependentes de diálise, a menos que também sejam candidatos potenciais ao transplante combinado de coração e rim (classe de recomendação IIB, nível de evidência C).

A terapia de destino não é aconselhável em pacientes dependentes de diálise (classe de recomendação III, nível de evidência C). A taxa de filtração glomerular fornece estratificação de risco eficaz para subsequente insuficiência renal e mortalidade. No caso de disfunção renal aguda, a taxa de filtração glomerular < 30 com necessidade de diálise devem ser considerados um marcador de alto risco para resultados adversos após implante de dispositivo de assistência ventricular, e entre 30 a 60 aumentam o risco geral e devem ser considerados na estratificação geral do risco.

Em nossa coorte, a taxa de filtração glomerular no momento do transplante foi considerada de risco aumentado para resultados adversos. No entanto, todos os sobreviventes tiveram recuperação completa da função renal, com tempo semelhante após o transplante, o que indica que eles tiveram lesão renal aguda de início precoce, sem sinais de cronicidade.

Apesar de os pacientes terem recuperação hospitalar da função renal, nossos dados mostraram que a diálise pré-transplante estava associada a pior sobrevida pós-transplante. O risco processual inicial é responsável pela diferença na sobrevivência. Além disso, o tempo isquêmico frio superior a 180 minutos é um preditor independente de sobrevida a longo prazo, tradicionalmente descrito na literatura (DEL RIZZO, 1999).

**Limitações do estudo:**

Dados clínicos e laboratoriais de longo prazo sobre a função renal seriam extremamente importantes para a compreensão da real influência da diálise pré-transplante na suscetibilidade a lesões adicionais durante o acompanhamento e, conseqüentemente, seu impacto na sobrevida a longo prazo (FORTRIE et al, 2017)

Este é um estudo de coorte retrospectivo de pacientes, com suas limitações inerentes. O baixo número de pacientes no denominador limita o poder estatístico.

Um acompanhamento mais longo no grupo de diálise pré-transplante forneceria informações mais úteis se os sobreviventes hospitalares com recuperação da função renal tiveram resultados semelhantes aos que não precisam de diálise.

## **6. CONCLUSÃO**

Em um sistema de saúde com financiamento limitado e disponibilidade de suporte circulatório mecânico temporário e durável, o transplante cardíaco no cenário de lesão renal aguda dependente de diálise e baixo perfil INTERMACS está associado a um maior risco imediato. Os sobreviventes do hospital tiveram recuperação completa da função renal em questão de poucas semanas, com razoável sobrevida a longo prazo.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETTO A. C. P.; RAMIRES, J. A. F. Insuficiência Cardíaca. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, vol.71, n.4, Oct, 1998.

BARGE-CABALLERO, E. et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. **Circ Heart Fail**, 6(4), p. 763-72, 2013.

BENATTI, R. D.; OLIVEIRA, G. H.; BACAL, F. Heart Transplantation for Chagas Cardiomyopathy. **J Heart Lung Transplant**, 36, p. 597-603, 2017.

BERTOLINO, N. D. et al. Prognostic impact of Chagas' disease in patients awaiting heart transplantation. **J Heart Lung Transplant**, 29, p. 449-53, 2010.

BUTLER, J.; GHEORGHIADE, M.; METRA, M. Moving away from symptoms-based heart failure treatment: misperceptions and real risks for patients with heart failure. **Eur J Heart Fail**, 18(4), p. 50-2, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Transplantes: Brasil registra aumento no número de transplantes mais difíceis de serem realizados**. Brasília, Portal do Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45850-brasil-registra-aumento-no-numero-de-transplantes-mais-dificeis-de-serem-realizados>>. Acesso em: 2 maio 2020.

BRASIL. Ministério de Saúde. **Sistema Nacional de Transplantes**. Brasília, Portal do Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: < <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/entenda-o-sus/50025-sistema-nacional-de-transplantes>>. Acesso em: 2 maio de 2020.

BRISCO, M. A. et al. Prevalence and prognostic importance of changes in renal function after mechanical circulatory support. **Circ Heart Fail**, 7, p. 68-75, 2014.

CIARKA, A. et al. Trends in Use of Mechanical Circulatory Support as Bridge to Heart Transplantation Across Different Age Groups. **Int J Cardiol**, 231, p. 225-227, 2017.

CICE, G. et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo- controlled trial. **JACC**, 41, p. 1438-1444, 2003.

CRUZ, D. N. et al. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome. **Heart Fail Rev**, 2011;16(6):531-42. Erratum in: **Heart Fail Rev**. 2011;16(6):543.

DE SILVA, R. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. **Eur Heart J**. 27(5), p. 569-81, 2006.

DEL RIZZO, D. F. et al. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. **J Heart Lung Transplant**, 18, p. 310-9, 1999.

DI LULLO, L. et al. Cardiorenal acute kidney injury: Epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. **Int J Cardiol**, Jan 15, 227, p. 143-50, 2017.

FORTRIE, G. et al. Renal function at 1 year after cardiac transplantation rather than acute kidney injury is highly associated with long-term patient survival and loss of renal function - a retrospective cohort study. **Transplant Int**, 30, p. 788-98, 2017.

FREITAS, H. F. et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. **Int J Cardiol**, 102, p. 239-47, 2005.

FILHO, J. R. A. R. R. et al. Reversão da Remodelação Cardíaca: um Marcador de Melhor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca. **Arq. Bras. Cardiol.**, vol.104, no.6, São Paulo, jun. 2015.

FOLEY, R. N. et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **Am J Kidney Dis**, 32, p. S112-119, 1998.

GRAZIA, M. et al. Cardiorenal Syndrome Type 1 May Be Immunologically Mediated: A Pilot Evaluation of Monocyte Apoptosis. **Cardiorenal Med**, 2, p. 33-42, 2012.

GULTEKIN, B. et al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury After Orthotopic Cardiac Transplant: A Population-Based Cohort. **Exp Clin Transplant**, 3, p. 26-9, 2015.

GUVEN, G. et al. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. **Intensive Care Med**, 44, p. 588-97, 2018.

HASIN, T. et al. Changes in Renal Function After Implantation of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. **Journal of the American College of Cardiology**, Volume 59, Issue 1, January, 2012.

HATAMIZADEH, P. et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. **Nature Reviews Nephrology**, Feb, 9(2), p. 99-111, 2013.

HERZOG, C. A. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. **Semin Nephrol**. 25, p. 363-6, 2005.

HERBERT, K. et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. **European Journal of Heart Failure**, 12 (8), p. 861-865, 2010.

ISMAIL, Y. et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. **Semin Nephrol**. 2012; 32 (1): 18-25.

JOIS, P.; MEBAZAA, A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. **Semin Nephrol**, 32(1), p.26-30, 2012.

KIRKLIN, J. K. et al. American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics in mechanical circulatory support. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 159, p. 865-96, 2020.

KOBASHIGAWA, J. et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. **J Heart Lung Transplant** 33(4), p. 327-40, 2014.

KOLSRUD, O. et al. Renal function and outcome after heart transplantation. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 155, p. 1593-604, 2018.

KSHATRIYA, S. et al. The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm. **Am J Med**

**Sci**, 340(1), p. 33-7, 2010.

MAISEL, A. S. et al. Biomarkers in kidney and heart disease. **Nephrol Dial Transplant**, Jan, 26(1), p. 62-74, 2011.

MEHRA, M. R. et al; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. **J Heart Lung Transplant**, 35(1), p. 1-23, 2016.

MEHROTRA, R.; KATHURIA, P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. **Kidney International**, 70(s 103), S67-S71, 2006.

MEHTA, R. L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Crit Care**, 11, R31, 2007.

MEZA-AYALA, C. M.; LOPES, E. D. Factores asociados com lesión renal aguda en pacientes hospitalizados com diagnóstico de insuficiência cardíaca agudizada. **Med Int Méx.**, 34(1), p. 19-28, 2018.

MORA, S. D. et al. Síndrome cardiorenal tipo 1 Mecanismos fisiopatológicos e papel dos novos Biomarcadores. **Insuf Card**, 11 (1), p. 23-30, 2016.

MOZAFFARIAN, D. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), p. e38-360, 2016.

NOHRIA, A.; LEWIS, E.; STEVENSON, L. W. Medical management of advanced heart failure. **JAMA**, 287, p. 28-40, 2002.

NUNES, M. C. P. et al. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, 94, p. 79-85, 2004.

NÚÑEZ, J. et al. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. **Rev Esp Cardiol**, May, 68(5), p. 426-35, 2015.

PALAZZUOLI, A. et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. **Am Heart J**, 154, 654 e, p. 9-15, 2007.

PATARROYO, M. et al. Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. **J Heart Lung Transplant**, 31, p. 282-7, 2012.

PFEFFER, M. A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results on the survival and ventricular enlargement trial (SAVE). **N Engl J Med**, 327, p. 669-77, 1992.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the

European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur Heart J.**, 37(27), p. 2129-200, 2016.

RANGASWAMI, J. et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, 39, e, p. 840-78, 2019.

REIS, M. L. C. A. Síndrome cardiorenal. **Arquivos Centro-Oeste de Cardiologia**, número 4, setembro de 2011.

ROBINSON, B. M. et al: Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. **Kidney Int.** 85, p. 158- 165, 2014.

ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arq Bras Cardiol**, 111, p. 436-539, 2018.

RONCO, C. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. **European Heart J**, 31 (6), p. 703-711, 2010.

RUSSO, M. J. et al. Pretransplantation Patient Characteristics and Survival Following Combined Heart and Kidney Transplantation An Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. **Arch Surg**, 144, p. 241-6, 2009.

SARNAK, M. J. 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. **Circulation**, Oct 28, 108(17), p. 2154-2169, 2003.

SCHAFFER, J. M. et al. Heart and Combined Heart–Kidney Transplantation in Patients With Concomitant Renal Insufficiency and End-Stage Heart Failure. **Am J Transplant**, 14, p. 384-96, 2014.

SILVERBERG, D. et al. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? **Nephrol Dial Transplant**, 18 suppl 8, viii, p. 7-12, 2003.

SINGH, M. et al. Impact of Renal Function Before Mechanical Circulatory Support on Posttransplant Renal Outcomes. **Ann Thorac Surg**, 91, p. 1348-55, 2011.

SIQUEIRA, A. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G. S.; LAND, M. G. P. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Arq. Bras. Cardiol.**, vol.109, no.1, São Paulo, July, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC. Primeira Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco. **Arq Bras Cardiol**, volume 73, (suplemento V), 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Terceira Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, 111, p. 230-89, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Segunda Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo; 94 (1 Suppl), e16-76, 2010.

TEUTEBERG, J. J. et al. Intermacs Thoracic Surgeons Society Annual Report 2019: the changing landscape of devices and indications. **Ann Thorac Surg**, 109, p. 649-60. 2020.

THE CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. **Little, Brown & Co**, Boston, Mass, 9th ed, p. 253–256, 1994.

THIERER, J. Síndrome cardiorenal. Una revisión. **Rev. Urug. Cardiol.**, vol.33, no.1, p. 8-27, 2018.

VISWANATHAN, G.; GILBERT, S. The cardiorenal syndrome: making the connection. **Int J Nephrol**, Oct 4, 2011, 283137, 2010.

WAHRHAFTIG, K. M.; CORREIA, L. C. M.; SOUZA, C. A. M. Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos. **J Bras Nefrol**, 34(4), p. 369-377, 2012.

ZIPES, D. P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders, 10th edition, 2014.