

## CAPÍTULO 56

### ARTIGO DE REVISÃO

## BIOMARCADORES URINÁRIOS E FENOTIPAGEM CARDIORRENAL: PERSONALIZAÇÃO DA TERAPIA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

### Autor Principal

Marianne Brunini Buonfiglio

### Coautores

Ana Raquel Braga Mourão

Tháís Arenas Dallagassa

Pedro Evilazio de Souza Junior

Carolina Azevedo Lobo

Maximiliano Ludemann

**Resumo** A insuficiência cardíaca (IC) representa uma das síndromes mais complexas e onerosas para os sistemas de saúde globais, exigindo estratégias de monitoramento que transcendam a avaliação hemodinâmica convencional. Diversos marcadores urinários surgem como ferramentas essenciais, pois refletem não apenas a gravidade da doença, mas também oferecem um potencial para guiar o manejo clínico em tempo real. A coleta de urina, sendo um procedimento não invasivo, de baixo custo e alta reprodutibilidade, permite registrar flutuações na composição bioquímica que são alteradas por disfunções renais subjacentes, como danos à barreira de filtração glomerular e lesões tubulares agudas. Além disso, a análise urinária é sensível à ativação neuro-hormonal (sistema renina-angiotensina-aldosterona), estados inflamatórios sistêmicos, processos de envelhecimento celular, comorbidades metabólicas e intervenções farmacológicas diretas. Exemplos práticos demonstram que o sódio urinário (UNa+) possui alta capacidade preditiva para a resposta à terapia com diuréticos de alça no cenário da IC aguda, enquanto a albuminúria se consolida como um marcador de risco robusto e um alvo terapêutico para mitigar a progressão de doenças cardiovasculares e renais na IC crônica. Apesar do embasamento científico, esses marcadores ainda permanecem subutilizados na rotina assistencial.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca; Marcadores urinários; Sódio; Diuréticos de alça; Doenças cardiovasculares.

### 1. O DESAFIO GLOBAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E A CONEXÃO CARDIORRENAL

A insuficiência cardíaca (IC) se consolidou como um problema de saúde pública de magnitude crescente, impulsionado por uma transição epidemiológica que favorece o aumento de comorbidades metabólicas e vasculares, especialmente a hipertensão arterial e o diabetes mellitus. O motivo dessa expansão reside no envelhecimento populacional e na maior sobrevivência de pacientes com doenças

isquêmicas, que acabam por evoluir para a falência miocárdica. Nesse contexto, a doença renal crônica (DRC) não deve ser vista como uma patologia isolada, mas como parte integrante de um mesmo espectro patológico contínuo, onde a disfunção de um órgão perpetua e acelera a deterioração do outro através de mecanismos de congestão venosa, hipoperfusão e estresse oxidativo.

Uma vez estabelecida a IC, o prognóstico do paciente torna-se severo: os riscos de hospitalização recorrente e mortalidade são significativos, com taxas de sobrevivência e perda de anos de vida que se assemelham aos enfrentados por pacientes com neoplasias malignas avançadas. Enfrentar essa crise exige um refinamento no manejo clínico, abrangendo todas as fases da doença, desde a prevenção primária em estágios iniciais até o tratamento intensivo e o monitoramento rigoroso no estágio C e D.

## **2. A URINA COMO "BIÓPSIA LÍQUIDA" DA DINÂMICA CARDIOVASCULAR**

A obtenção de amostras de urina representa uma oportunidade única na prática clínica, pois une a facilidade de coleta ao baixo impacto financeiro, fornecendo dados que refletem o estado da função renal e a integridade do sistema cardiovascular. Enquanto o volume urinário é rotineiramente monitorado em pacientes hospitalizados por IC aguda para aferir a eficácia dos diuréticos de alça, os marcadores bioquímicos específicos da urina são negligenciados, perdendo-se informações valiosas sobre o manejo de solutos.

A incorporação desses marcadores na rotina assistencial é urgente devido ao crescente foco clínico nos desfechos renais como determinantes de sobrevida. A razão dessa necessidade reside na limitação da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) baseada na creatinina sérica. A dependência exclusiva de alterações na TFGe pode induzir a erros diagnósticos, especialmente no início de terapias fundamentais como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM) ou inibidores do SGLT2. Nesses casos, uma queda inicial na TFG pode não representar lesão estrutural, mas sim um ajuste hemodinâmico protetor. Os marcadores urinários ajudam a diferenciar essa alteração funcional de uma lesão tubular intrínseca, aprimorando o manejo da IC ao longo da vida do paciente.

## **3. PANORAMA DAS DIRETRIZES E DOS MARCADORES URINÁRIOS**

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2021 estabeleceram critérios claros para definir a "resposta diurética" no manejo da IC aguda. Monitorar essa resposta envolve mensurar a concentração de sódio na urina, com limiares entre 50–70 mEq/L em 2 horas após a administração do diurético, associado a um débito urinário superior a 100–150 mL/h nas primeiras 6 horas. Por outro lado, as diretrizes americanas (AHA/ACC) de 2022, embora não utilizem esses marcadores como métricas dinâmicas para guiar a terapia em tempo real, reforçam a

importância da urinálise completa no diagnóstico inicial para identificar lesões renais ocultas ou comorbidades associadas.

A albuminúria, historicamente detectada por fitas reagentes qualitativas, evoluiu para a utilização da relação albumina/creatinina urinária (RACU) como padrão quantitativo. A RACU permite ajustar a concentração da albumina pela diluição da urina, correlacionando-se perfeitamente com a excreção de 24 horas, o que facilita o rastreio da DRC (definida por RACU  $\geq 30$  mg/g ou TFGe  $< 60$  ml/min). Diversas entidades, como a KDIGO e a American Diabetes Association (ADA), recomendam o monitoramento anual (ou mais frequente em casos de alto risco) desses parâmetros para prevenir a progressão da lesão renal e do risco cardiovascular em pacientes hipertensos e diabéticos.

#### **4. DIFERENCIANDO LESÃO ESTRUTURAL DE AJUSTE FUNCIONAL: O PAPEL DOS BIOMARCADORES TUBULARES**

Um dos maiores dilemas no manejo da insuficiência cardíaca (IC) é a interpretação da elevação da creatinina sérica durante a terapia descongestiva agressiva. Esse dilema consiste no fato de que a creatinina é um marcador de filtração glomerular, e não de lesão celular direta. Na IC aguda, a queda na taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser puramente funcional, decorrente da redução da pressão de perfusão renal ou da hemoconcentração terapêutica, o que é frequentemente associado a melhores desfechos.

##### **4.1. Marcadores de lesão tubular: NGAL e KIM-1**

Para diferenciar o ajuste hemodinâmico da lesão renal aguda (LRA) real, os marcadores urinários de dano tubular, como a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) e a molécula de lesão renal-1 (KIM-1), são essenciais. A forma como esses marcadores funcionam envolve a resposta imediata das células do túbulo proximal ao estresse isquêmico ou tóxico.

- **NGAL:** É rapidamente sintetizada e secretada na urina em resposta a danos epiteliais, servindo como uma "troponina renal". Na IC, níveis elevados de NGAL urinária precedem o aumento da creatinina em até 48 horas, permitindo identificar precocemente pacientes com risco de progressão para necrose tubular aguda.
- **KIM-1:** Esta proteína transmembrana é expressa apenas em células lesionadas. Sua presença na urina indica especificamente dano no segmento S3 do túbulo proximal, comum em estados de hipoperfusão severa na IC descompensada. A ausência desses marcadores, mesmo com creatinina elevada, sugere que o "dip" na função renal é um efeito hemodinâmico seguro e benéfico da terapia diurética.

## 5. SÓDIO URINÁRIO (UNa+) COMO INDICADOR DINÂMICO DE RESPOSTA DIURÉTICA

O sódio urinário (UNa+) emergiu como o biomarcador de beira de leito mais importante para guiar a terapia descongestiva na IC aguda. Sua importância deve-se à resistência aos diuréticos, uma barreira fisiológica comum onde o néfron se adapta para reter sódio apesar do uso de medicamentos.

### 5.1. Mecanismos de escape e o "Fenômeno de Frenagem" (Braking Phenomenon)

O modo como a resistência ocorre envolve a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Quando um diurético de alça bloqueia o transportador NKCC2 na alça de Henle, ocorre um aumento na oferta de sódio ao túbulo distal. Com o tempo, as células distais sofrem hipertrofia e aumentam a expressão de transportadores de sódio, capturando o soluto que deveria ser excretado.

A mensuração do UNa+ em uma amostra isolada (*spot*) de urina, 2 horas após a primeira dose de diurético intravenoso, permite identificar precocemente os "maus respondedores". Um UNa+ inferior a 50–70 mmol/L indica que o bloqueio da alça de Henle é insuficiente ou que a reabsorção compensatória distal é excessiva, exigindo um escalonamento imediato da dose ou a adição de terapias combinadas (como tiazídicos ou acetazolamida).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E PROTOCOLOS DE MANEJO: PUSH-HF E ENACT-HF

A validação do UNa+ como ferramenta de manejo prático foi consolidada por estudos recentes de alto impacto. O estudo PUSH-HF demonstrou que uma estratégia de tratamento guiada pelo sódio urinário resultou em maior excreção total de sódio e volume urinário em 24 horas, em comparação com o cuidado convencional. O protocolo do PUSH-HF recomenda que, se o UNa+ for <70 mmol/L após 2 horas, a dose do diurético deve ser duplicada.

O estudo ENACT-HF, por sua vez, expandiu essa visão para o ambiente ambulatorial e hospitalar, reforçando que o monitoramento precoce do UNa+ reduz o tempo de internação e previne a alta hospitalar com congestão residual (congestão subclínica), que é o principal fator de risco para readmissão em 30 dias. O uso do UNa+ transforma o manejo da IC de uma prática baseada em tentativa e erro para uma terapia de precisão baseada na fisiologia renal do paciente. As principais características dos biomarcadores urinários, seus sítios de origem e utilidade clínica específica foram resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1** – Comparativo técnico dos biomarcadores urinários na IC aguda

<b>Biomarcador</b>	<b>Sítio de origem renal</b>	<b>Significado fisiopatológico</b>	<b>Ponto de corte típico</b>	<b>Utilidade na IC aguda</b>
<b>Sódio Urinário (UNa+)</b>	Alça de Henle / Túbulo Distal	Eficácia do bloqueio tubular pelo diurético	< 50-70 mmol/L (em 2h)	Identificar resistência diurética e guiar escalonamento de dose
<b>NGAL</b>	Túbulo Distal / Ducto Coletor	Dano epitelial agudo (estresse celular)	> 100-150 ng/mL	Diferenciar LRA estrutural de "dip" funcional de creatinina
<b>KIM-1</b>	Túbulo Proximal (Segmento S3)	Lesão isquêmica tubular direta	Elevado (> 1.0 ng/mL)	Marcador precoce de necrose tubular aguda (NTA)
<b>Albuminúria (RACU)</b>	Barreira Glomerular	Disfunção endotelial e pressão intraglomerular	> 30 mg/g	Indicador de congestão venosa renal e risco cardiovascular
<b>Creatinina Urinária</b>	Filtração Glomerular	Utilizada para normalização de outros solutos	Variável (usada na RACU)	Ajustar a concentração dos marcadores pela diluição da amostra

## **7. A RELAÇÃO ALBUMINA/CREATININA URINÁRIA (RACU): UM TERMÔMETRO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E CONGESTÃO VENOSA**

A albuminúria se consolidou como um dos marcadores mais potentes de risco cardiovascular e renal em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Sua relevância reside no fato de que a excreção urinária de albumina não reflete apenas um dano renal localizado, mas serve como um marcador sistêmico de disfunção endotelial, inflamação crônica e aumento da permeabilidade vascular sistêmica.

### **7.1. Mecanismos de lesão da barreira glomerular na IC**

A forma como a IC gera albuminúria é multifatorial e envolve o conceito de hiperfiltração patológica induzida por estresse hemodinâmico. Em estados de IC descompensada, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) promove a vasoconstrição da arteríola eferente em maior grau que a

aferente, elevando a pressão hidrostática dentro dos capilares glomerulares. Esse estresse mecânico rompe a integridade da barreira de filtração (podócitos e membrana basal), permitindo a passagem de macromoléculas como a albumina para o espaço de Bowman.

Além disso, a congestão venosa renal — resultante do aumento da pressão no átrio direito transmitida retrogradamente para a veia renal — é um aspecto crucial. O aumento da pressão venosa renal prejudica o gradiente de pressão transglomerular e induz hipóxia tecidual e inflamação local, o que exacerba a perda de albumina. Assim, a albuminúria na IC pode ser interpretada como um sinal de alerta de que os rins estão sob estresse hemodinâmico severo e congestão subclínica, ocorrendo frequentemente antes de qualquer queda detectável na taxa de filtração glomerular.

## **8. VALOR PROGNÓSTICO E IMPACTO DAS TERAPIAS MODERNAS NA ALBUMINÚRIA**

A presença de albuminúria ( $\text{RACU} \geq 30 \text{ mg/g}$ ) está independentemente associada a um risco significativamente maior de hospitalizações por IC e mortalidade global, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp), a albuminúria funciona como um preditor robusto de desfechos renais e cardíacos adversos, servindo como uma bússola para a intensidade da terapia necessária.

### **8.1. O efeito dos inibidores de SGLT2 e ARNI**

O modo como as terapias modernas modificam esse marcador é um dos pilares da medicina cardiorrenal contemporânea. Estudos como o EMPEROR-Reduced e o DAPA-HF demonstraram que os inibidores de SGLT2 reduzem significativamente a albuminúria através da restauração do feedback tubuloglomerular, promovendo a vasoconstrição da arteríola aferente e reduzindo a hipertensão intraglomerular.

Da mesma forma, o uso de sacubitril/valsartana (ARNI) promove uma modulação hemodinâmica que preserva a integridade glomerular ao equilibrar a pressão arterial e melhorar a complacência vascular. A redução sustentada da RACU durante o tratamento é um indicador de sucesso terapêutico e está correlacionada com a desaceleração da perda da função renal a longo prazo e a redução do risco de morte cardiovascular.

## **9. MARCADORES DE SENESCÊNCIA E O EIXO KLOTHO-FGF23 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

A insuficiência cardíaca é frequentemente descrita como um estado de envelhecimento biológico acelerado do sistema circulatório. Nesse contexto, a proteína Klotho emerge como um biomarcador urinário inovador de senescência e proteção orgânica. O motivo de o Klotho ser relevante na IC reside no seu papel

como correceptor essencial para o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), regulando o metabolismo mineral e a saúde vascular.

### 9.1. A queda do Klotho e a rigidez miocárdica

A deficiência de Klotho urinário afeta o coração por meio da perda de mecanismos antienvhecimento, anti-inflamatórios e antioxidantes. Níveis reduzidos de Klotho urinário estão associados à calcificação vascular progressiva, hipertrofia ventricular esquerda e aumento da rigidez miocárdica (fibrose).

Na IC, a redução da excreção urinária de Klotho reflete uma exaustão da reserva funcional renal e um estado de inflamação sistêmica que acelera o remodelamento cardíaco adverso. Monitorar o Klotho urinário fornece uma visão sobre a idade biológica do sistema cardiorrenal, permitindo que o profissional identifique pacientes com trajetórias de declínio funcional acelerado.

## 10. INFLAMAÇÃO RENAL E A INTERLEUCINA-6 (IL-6) URINÁRIA

A inflamação é um pilar central na fisiopatologia da IC, e a urina pode revelar a extensão desse processo diretamente no parênquima renal. A interleucina-6 (IL-6) urinária tem sido estudada como um marcador de inflamação local induzida por hipoperfusão e congestão venosa.

### 10.1. Mecanismos de produção e significado clínico

O aumento da IL-6 urinária na IC está relacionado ao estresse oxidativo nas células tubulares provocado pela instabilidade hemodinâmica. Diferente da IL-6 sérica, que reflete o estado inflamatório sistêmico total, a forma urinária é um indicador mais específico do ambiente inflamatório intrarrenal. Níveis elevados de IL-6 na urina estão associados a uma pior resposta diurética aos diuréticos de alça e a um maior risco de lesão renal aguda durante a internação por IC descompensada. A detecção precoce desses mediadores inflamatórios urinários abre caminho para futuras terapias anti-inflamatórias alvo que visem a proteção renal durante as fases críticas da falência cardíaca. A tabela 2 detalha as faixas de albuminúria e suas implicações clínicas diretas para o manejo cardiorrenal exaustivo.

**Tabela 2** – Estratificação de risco e interpretação da RACU na IC

Faixa de RACU (mg/g)	Classificação	Significado fisiopatológico na IC	Conduta sugerida
< 30	Normoalbuminúria	Baixo risco de progressão renal imediata; integridade glomerular mantida	Manutenção da vigilância anual e otimização da terapia quádrupla

<b>Faixa de RACU (mg/g)</b>	<b>Classificação</b>	<b>Significado fisiopatológico na IC</b>	<b>Conduta sugerida</b>
<b>30 – 300</b>	Microalbuminúria	Disfunção endotelial inicial; estresse intraglomerular aumentado e congestão leve	Introdução/Otimização de iSGLT2 e ARNI; controle rigoroso da pressão arterial
<b>&gt; 300</b>	Macroalbuminúria	Dano glomerular estabelecido; alto risco de eventos MACE, hospitalização e diálise	Manejo intensivo multidisciplinar; monitoramento rigoroso de potássio e função renal
<b>Queda &gt; 30% após tratamento</b>	Resposta terapêutica positiva	Sucesso na redução da pressão intraglomerular e melhora da saúde vascular	Indicador de estabilidade clínica e redução de risco a longo prazo
<b>Aumento Progressivo</b>	Falha terapêutica ou congestão	Piora da hemodinâmica renal ou lesão estrutural glomerular em curso	Reavaliar volemia (congestão venosa renal) e investigar causas de lesão intrínseca

## 11. CRONOLOGIA E DINÂMICA TEMPORAL DOS BIOMARCADORES

A eficácia de um biomarcador urinário na insuficiência cardíaca (IC) não depende apenas de sua concentração absoluta, mas do momento exato de sua coleta em relação ao estado clínico do paciente. Essa sensibilidade temporal tem relação com a natureza dinâmica da função renal, que oscila rapidamente em resposta a alterações na pressão venosa central e na perfusão arterial.

### 11.1. Estabelecendo a linha de base

A avaliação inicial envolve a coleta imediata de sódio urinário (UNa+) e a relação albumina/creatinina (RACU) antes ou logo após a primeira dose de diurético intravenoso. Na admissão, a RACU elevada funciona como um termômetro de congestão renal: níveis altos sugerem que a pressão venosa renal está elevada,

causando estresse glomerular. Estabelecer essa linha de base é fundamental para monitorar a eficácia da descongestão ao longo da internação.

### **11.2. Monitoramento serial e a curva de descongestionamento**

Durante a fase hospitalar, o monitoramento serial da RACU oferece *insights* valiosos. Esse processo se traduz em melhora clínica quando ocorre queda progressiva da albuminúria conforme o paciente atinge o estado euvolêmico. Uma redução na RACU da admissão até a alta é um sinal de descongestionamento renal bem-sucedido e está associada a um menor risco de morte cardiovascular pós-alta. Por outro lado, a persistência de níveis elevados de albumina na urina, mesmo com perda de peso e melhora da dispneia, indica a presença de congestão subclínica, alertando para um risco iminente de readmissão precoce.

## **12. FINERENONA E O EIXO DE PROTEÇÃO CARDIORRENAL**

A introdução de novas classes terapêuticas na insuficiência cardíaca alterou profundamente a assinatura bioquímica da urina. A finerenona, um antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM) não esteroide, representa um marco nesse sentido.

### **12.1. Finerenona e a redução da albuminúria (Estudos FIDELIO/FIGARO)**

A finerenona se mostrou superior aos ARMs clássicos (como a espironolactona) devido a sua maior seletividade e potência na inibição do receptor de mineralocorticoide no rim e no coração. Sua atuação na urina é demonstrada pela redução drástica e precoce da RACU.

Estudos clínicos robustos comprovaram que a finerenona reduz a albuminúria em mais de 30% em pacientes com doença renal diabética e insuficiência cardíaca, o que se traduz em uma proteção contra a progressão da fibrose renal e eventos de descompensação cardíaca. Diferente dos ARMs esteroideais, a finerenona apresenta um risco menor de hipercalemia severa, permitindo uma administração mais segura no cenário da IC com fração de ejeção preservada (ICFEp).

## **13. INIBIDORES DE SGLT2**

Os inibidores de SGLT2 (iSGLT2), como a dapagliflozina e empagliflozina, agora fazem parte da terapia quádrupla essencial na IC. Seu impacto na urina é complexo e protetor.

### **13.1. Restauração do feedback tubuloglomerular**

A proteção renal primária exercida pelos iSGLT2 corresponde ao aumento da oferta de sódio ao aparelho justa-glomerular. Isso restaura o feedback tubuloglomerular, promovendo a vasoconstrição da arteríola aferente. Seu benefício consiste na redução da hipertensão intraglomerular — a principal causadora de lesão renal na IC. Embora isso possa causar uma ligeira queda inicial na TFG, o monitoramento

dos marcadores urinários (ausência de NGAL ou KIM-1 elevados) confirma que esse ajuste é funcional e protetor a longo prazo, resultando em uma estabilização da curva de perda de função renal em comparação ao tratamento convencional.

#### 14. BIOMARCADORES COMO CRITÉRIOS DE SEGURANÇA

A decisão de dar alta a um paciente com IC não deve ser baseada apenas na ausência de sintomas aparentes. O motivo de muitos pacientes reinternarem em 30 dias é a falha em identificar a congestão orgânica residual.

##### 14.1. O uso do UNa+ e RACU pré-alta

Implementar um critério de segurança significa avaliar se o UNa+ está estabilizado e se houve uma redução significativa na RACU em relação à admissão. Se o paciente mantém albuminúria elevada ou níveis instáveis de sódio urinário sob terapia oral, ele não atingiu a estabilidade hemodinâmica necessária para a transição ambulatorial. Esses biomarcadores funcionam como semáforos clínicos, sendo o verde sinal de um rim descongestionado e estável e o vermelho a necessidade de reavaliação da terapia diurética ou otimização de medicamentos, como os inibidores de SGLT2, antes da desospitalização. A Tabela 3 organiza o protocolo de vigilância urinária sugerido para a insuficiência cardíaca aguda e crônica

**Tabela 3** – Cronograma de monitoramento e metas terapêuticas urinárias

<b>Fase Clínica</b>	<b>Momento da coleta</b>	<b>Biomarcador chave</b>	<b>Meta / ponto de corte</b>	<b>Implicação clínica e conduta</b>
<b>Admissão (IC Aguda)</b>	Antes da primeira dose de diurético IV	RACU e UNa+	Estabelecer a linha de base	Identificar severidade da congestão venosa renal inicial
<b>Resposta precoce</b>	2-6 horas após diurético IV	<b>Sódio Urinário (UNa+)</b>	> 50-70 mmol/L	Sucesso diurético. Se < 50, duplicar dose de alça ou associar tiazídico.
<b>Fase de manutenção</b>	Diário (semanal se estável)	Volume Urinário / Creatinina	Estabilidade	Monitorar risco de lesão renal aguda (LRA) funcional.
<b>Pré-alta</b>	24 horas antes da alta hospitalar	<b>RACU (Albuminúria)</b>	Queda > 30% da admissão	Critério de segurança; menor risco de

<b>Fase Clínica</b>	<b>Momento da coleta</b>	<b>Biomarcador chave</b>	<b>Meta / ponto de corte</b>	<b>Implicação clínica e conduta</b>
				readmissão precoce
<b>Ambulatorial (crônica)</b>	4-6 semanas após início de iSGLT2/ARNI	<b>RACU</b>	Redução sustentada	Validar eficácia da proteção cardiorrenal sistêmica
<b>Monitoramento anual</b>	Rotina clínica	Klotho / RACU / IL-6	Estabilidade	Avaliar progressão do envelhecimento e inflamação renal

## 15. LACUNAS DE CONHECIMENTO E BARREIRAS À IMPLEMENTAÇÃO CLÍNICA

Apesar da robustez das evidências científicas que sustentam o valor dos biomarcadores urinários, a sua integração na prática clínica diária ainda enfrenta obstáculos significativos. A razão desta subutilização reside na falta de padronização global e na complexidade de interpretação em populações com múltiplas comorbidades.

### 15.1. Heterogeneidade dos limiares e variabilidade interindividual

A dificuldade desta implementação envolve a ausência de pontos de corte universalmente aceitos para diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca (IC). Por exemplo, o sódio urinário (UNa+) de 50 mmol/L pode indicar uma resposta adequada em um paciente comum, mas ser insuficiente em um paciente com IC avançada e resistência crônica a diuréticos. Além disso, fatores como a ingestão dietética de sódio e o ritmo circadiano da função renal apresentam uma variabilidade que exige estudos de validação em larga escala para estabelecer intervalos de referência mais precisos, estratificados por idade, sexo e raça.

### 15.2. Logística e custo-efetividade na prática assistencial

Outro desafio crítico é a logística de coleta e o tempo de resposta laboratorial. Em ambientes de emergência, a necessidade de resultados imediatos para guiar a terapia descongestiva entra em conflito com o processamento laboratorial convencional de amostras isoladas. O motivo de o custo-efetividade ainda ser debatido deve-se à necessidade de provar que a monitorização sistemática de marcadores, como NGAL ou Klotho, reduz efetivamente o tempo de internação e as taxas de readmissão, justificando o investimento inicial em tecnologia diagnóstica.

## 16. PERSPECTIVAS TECNOLÓGICAS: INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E BIOSSENSORES EM TEMPO REAL

A fronteira do manejo cardiorenal está na transição da análise estática para o monitoramento dinâmico e inteligente.

### 16.1. Inteligência artificial (IA) e escores cardiorenais multidimensionais

A forma como a IA irá transformar este campo depende do desenvolvimento de algoritmos de *machine learning* capazes de integrar dados de múltiplos biomarcadores urinários (proteômica urinária) com parâmetros hemodinâmicos e clínicos. Esta abordagem é considerada superior uma vez que a IA pode identificar padrões de assinatura urinária que precedem em dias a falência renal clínica ou a descompensação cardíaca. Ao processar milhares de variáveis simultaneamente, estes sistemas podem fornecer um escore de saúde renal personalizado, permitindo ajustes terapêuticos milimétricos na dosagem de inibidores de SGLT2 ou diuréticos de alça.

### 16.2. Biossensores de beira de leito e monitorização domiciliar

A grande promessa tecnológica reside nos biossensores portáteis e em dispositivos de monitorização contínua. Seu funcionamento envolve tecnologias de sensores eletroquímicos que podem medir o UNa<sup>+</sup> ou a albuminúria diretamente em casa, através de dispositivos acoplados aos sanitários ou tiras reagentes digitais ligadas a *smartphones*.

Isso permite que tanto o paciente quanto o médico detectem a retenção de sódio (congestão subclínica) muito antes do aumento de peso ou do aparecimento de edema. Esta telemonitorização é capaz de reduzir a carga sobre os hospitais e aumentar a segurança do paciente na fase de transição para o ambiente ambulatorial.

## 17. CONCLUSÕES INTEGRATIVAS

A análise dos biomarcadores urinários na insuficiência cardíaca revela que a urina oferece uma visão profunda e em tempo real da complexa interação cardiorenal. O sucesso da terapia moderna (iSGLT2, ARNI, betabloqueadores e MRAs) depende intrinsecamente da estabilidade renal. Marcadores como a albuminúria e o sódio urinário não são apenas indicadores de risco, mas alvos terapêuticos que validam a eficácia da proteção orgânica. Integrar a cronologia correta das coletas — da admissão hospitalar à estabilidade ambulatorial — é a chave para reduzir a drástica taxa de mortalidade e readmissões que ainda caracteriza a insuficiência cardíaca. Ao elevar o papel dos biomarcadores urinários ao nível dos biomarcadores cardíacos (troponinas e peptídeos natriuréticos), a cardiologia moderna poderá finalmente oferecer um cuidado verdadeiramente integrado, onde o rim é capaz de monitorar e sinalizar a estabilidade cardiovascular. As áreas de maior potencial de crescimento e os desafios técnicos remanescentes são resumidas na Tabela 4.

**Tabela 4** – Síntese das fronteiras e desafios futuros na monitorização urinária

<b>Área de inovação</b>	<b>Tecnologia / marcador</b>	<b>Benefício esperado</b>	<b>Desafio à implementação</b>
<b>Monitorização domiciliar</b>	Biossensores de UNa+	Deteção precoce de congestão subclínica; autogestão	Custo de produção e calibração dos sensores em massa
<b>Medicina de precisão</b>	Proteômica Urinária	Identificação de fenótipos específicos de lesão renal.	Complexidade na análise de grandes volumes de dados (Big Data)
<b>Diagnóstico rápido</b>	Testes <i>Point-of-Care</i> (POC)	Resultados imediatos na admissão para guiar diurese.	Necessidade de validação clínica contra o padrão laboratorial
<b>Proteção orgânica</b>	Redução da RACU	Validação do efeito nefroprotetor de novas drogas (ex: finerenona)	Persistência de danos estruturais não modificáveis (fibrose)
<b>Análise preditiva</b>	Algoritmos de IA	Predição de lesão renal aguda (LRA) antes do aumento da creatinina	Integração de sistemas de dados entre hospitais e laboratórios

## REFERÊNCIAS

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421.
- Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):584-603.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.
5. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Impaired natriuresis and sodium avid state in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1598-1606.
6. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-155.
7. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):184-192.
8. Dauw J, Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Meekers E, Penders J, et al. Urinary sodium assessments in the predicting of natriuretic response in acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10(1):76-84.
9. Brinkman JE, D'Alonzo GE, Sharma S. Physiology, Diuretics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
10. Cox ZL, Ivey BL, Abraham WT, Butler J, Collins SP, Felker GM, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Heart Failure and Diuretic Resistance: From Basic Mechanisms to Clinical Practice. *JACC Heart Fail.* 2020;8(1):1-14.
11. Verbrugge FH, Mullens W, Tang WH. Management of Cardio-Renal Syndrome and Diuretic Resistance. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(2):11.
12. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Grodin JL, Brisco MA, Perry IS, et al. Renal Tubular Resistance Is the Primary Driver of General Diuretic Resistance in Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017;5(3):214-224.
13. Ellison DH. Diuretic Therapy and Resistance in Heart Failure. *JCU.* 2019;32:414-421.
14. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(10):1178-1195.
15. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Ter Maaten JM, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002370.
16. Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, de Jong AM, van Deursen VM, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pilot study. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):1833-1840.

17. Mullens W, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, et al. Loop diuretic step-up in acute heart failure based on urinary sodium: a position paper from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(8):1733-1745.
18. Biegus J, Mullens W, Kobayashi M, Bozkurt B, Myhre PL, Januzzi JL Jr, et al. Urinary sodium: a low-cost and non-invasive biomarker for cardiorenal syndrome. *Eur Heart J.* 2024;45(31):2851-2854.
19. ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Filippatos G, Lopatin Y, et al. Higher urinary sodium excretion is associated with better outcomes in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(6):835-845.
20. Martens P, Ter Maaten JM, Damman K, Dickstein K, Filippatos G, Lopatin Y, et al. The role of urinary sodium as a marker of outcomes in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2024;30(2):211-222.
21. Kobayashi M, Ter Maaten JM, Ferreira JP, Mullens W, Biegus J, Januzzi JL, et al. Urinary sodium and potassium as cardiovascular biomarkers. *Eur Heart J.* 2024;45(15):1256-1268.
22. Kobayashi M, Biegus J, Ter Maaten JM, Januzzi JL, Zannad F, Rossignol P, et al. The importance of spot urinary sodium assessment in heart failure. *Heart.* 2024;110(14):1112-1118.
23. Rao VS, Gatlin S, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, Testani JM. Use of Spot Urinary Sodium to Predict Outpatient Diuretic Response. *JACC Heart Fail.* 2021;9(8):554-562.
24. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Bayens J, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1415-1422.
25. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al; ADVOR Investigators. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1185-1195.
26. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During Treatment for Acute Decompensated Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(1):28-35.
27. Ahmad T, Coca SG, Wilson FP, Jain D, Gupta A, Brisco MA, et al. Albuminuria is associated with heart failure and mortality in patients with coronary artery disease. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(11):1180-1188.
28. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz AS, et al. Albuminuria as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1833-1842.

29. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Zannad F, Vedage NA, Dupont M, Mullens W, et al. Albuminuria in Patients With Heart Failure: A Potential Marker of Congestion. *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):653-661.
30. Kobayashi M, Duarte K, Ter Maaten JM, Biegus J, Damman K, Januzzi JL, et al. Changes in albuminuria and outcomes in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2023;11(10):1344-1355.
31. Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Jhund PS, McMurray JJV, Zannad F, et al. Effect of spironolactone on albuminuria in heart failure: a sub-analysis of the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1335-1342.
32. Jhund PS, Claggett B, Packer M, Zile MR, Voors AA, Desai AS, et al. Effect of sacubitril/valsartan on albuminuria in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(3):141-150.
33. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446.
34. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424.
35. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461.
36. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al; SOLOIST-WHF Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-128.
37. Januzzi JL Jr, Xu J, Li J, Claggett BL, Cluff S, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on Urinary Biomarkers of Renal Tubular Injury in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2022;10(12):955-965.
38. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229.
39. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263.
40. Sarafidis P, Loutradis C, Karagiannis A. Finerenone: A new player in the field of cardiorenal protection? *Hellenic J Cardiol.* 2022;63:1-4.

41. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2049-2060.
42. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1748-1757.
43. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-1964.
44. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL Jr. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute heart failure: the role of biomarkers. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2109-2117.
45. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NANIBIO study. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2474-2481.
46. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):947-954.
47. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and net clinical outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1293-1303.
48. Sokolski M, Zymlinski R, Ter Maaten JM, Biegus J, Metra M, Filippatos G, et al. Urinary NGAL in acute heart failure: a marker of tubular injury or a reflection of congestion? *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):856-865.
49. Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Tognoni G, et al. Clinical outcome of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level, even in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(4):385-392.
50. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Tubular damage in chronic heart failure: a review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(1):18-24.
51. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, Navis G, Voors AA, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) as a marker of tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29(20):2490-2495.
52. Brisco MA, Coca SG, Chen J, Owens AT, McCauley BD, Kimmel SE, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially

- reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):253-259.
53. Tang WHW, Mullens W. Cardiorenal syndrome in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(14):1403-1412.
54. Januzzi JL Jr, Ahmad T, Mulder H, Coles A, Devereaux RB, Eckman A, et al. Natriuretic peptide response and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a report from the PARAGON-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):909-919.
55. Januzzi JL Jr, Richards AM. The role of biomarkers in the management of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2024.
56. Aleong RG, Januzzi JL Jr. Biomarkers in Heart Failure. In: *Cardiovascular Medicine.* Springer, Cham; 2022.
57. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Impaired natriuresis and sodium avid state in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1598-1606.
58. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):184-192.
59. ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, de Jong AM, van Deursen VM, et al. Rationale and design of the PUSH-HF (Prospective Urinary Sodium Health in Heart Failure) study. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2400-2407.
60. Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, de Jong AM, van Deursen VM, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a randomized, controlled trial (PUSH-HF). *Nature Med.* 2023;29(9):2325-2332.
61. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Rationale and design of the ENACT-HF (Evaluation of Natriuresis-guided Acetazolamide Treatment in Heart Failure) study. *J Card Fail.* 2024.
62. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Natriuresis-guided acetazolamide treatment in acute heart failure: the ENACT-HF randomized trial. *Eur Heart J.* 2024;45(10):768-778.