

Incidência e Preditores de Síndrome Cardiorenal Aguda durante Tratamento de Insuficiência Cardíaca Descompensada: análise de 332 hospitalizações consecutivas

Artigo
Original

4

Incidence and Predictors of Acute Cardiorenal Syndrome during Treatment of Decompensated Heart Failure: analysis of 332 consecutive hospital admissions

Pedro Pimenta de Mello Spineti, Bruno Tedeschi, Ana Luiza Ferreira Sales, Marcella de Agostini Iso, Eliza de Almeida Gripp, Marcel Coloma, Anna Luiza Rennó Marinho, Juliana Brenande de Oliveira Brito, Juliana de Moura Cabral, Marcelo Iorio Garcia, Luís Augusto Feijó, Sérgio Salles Xavier

Resumo

Fundamentos: Síndrome cardiorenal aguda (SCRA) em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ICD) está associada a pior prognóstico e pode ser induzida pelo tratamento. Pouco se conhece a respeito de sua incidência e seus preditores.

Objetivo: Determinar a incidência e os preditores da SCRA ocorrida durante o tratamento de pacientes internados com ICD em hospital universitário (HU).

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional em que foram analisadas 332 internações consecutivas por ICD no período de 01/01/06 a 31/12/07 em um HU. SCRA foi definida como aumento absoluto $\geq 0,3$ mg/dL da creatinina sérica durante o tratamento. Análise uni e multivariada (regressão logística) foram utilizadas para identificar preditores de SCRA.

Resultados: A média de idade foi $63,5 \pm 13$ anos, com predomínio do sexo masculino (58%) e etiologia isquêmica (38%). IC por disfunção sistólica (FE $<40\%$) esteve presente em 86% dos casos. SCRA ocorreu em 40% das internações. Na análise univariada, de diversas variáveis testadas, apenas o modelo de IC com função sistólica preservada (FSP) ($p=0,005$), internação prévia por IC ($p=0,007$), fibrilação atrial prévia (FA) ($p=0,052$) e diabetes mellitus (DM) ($p=0,066$) associaram-se à SCRA. Na análise multivariada, apenas IC com FSP ($p=0,031$ OR: 2,3 IC95% 1,1-4,9), DM ($p=0,027$ OR: 1,9 IC95% 1,1-3,4) e internação prévia por IC ($p=0,018$ OR: 0,53 IC95% 0,32-0,9) permaneceram como preditores independentes de SCRA.

Conclusões: Nesta série consecutiva de internações por ICD, SCRA induzida durante o tratamento foi frequente, teve como preditores a presença de FSP e DM e como fator de proteção a internação prévia por IC.

Palavras-chave: Síndrome cardiorenal, Insuficiência cardíaca, Insuficiência renal, Creatinina

Abstract

Background: Acute cardiorenal syndrome (ACRS) is associated with poorer prognoses for patients with decompensated heart failure (DHF) and may be induced by treatment. Little is known about its incidence and predictors.

Objective: To determine the incidence and predictors of ACRS during the treatment of patients admitted with DHF in a University Hospital (UH).

Methods: Retrospective observational study analyzing 332 consecutive admissions for DHF between January 1, 2006 and December 31, 2007 at a UH. ACRS was defined as an absolute increase of ≥ 0.3 mg/dL in serum creatinin during treatment. Uni- and multivariate analyses (logistic regression) were performed to identify ACRS predictors.

Results: The mean age was 63.5 ± 13 years, predominantly male (58%) and with ischemic etiology (38%). HF due to systolic dysfunction (FE $<40\%$) was present in 86% of all cases. ACRS occurred in 40% of the admissions. Among several variables tested through a univariate analysis, only HF with preserved systolic function (PSF) ($p=0.005$), previous admission for HF ($p=0.007$), previous atrial fibrillation ($p=0.052$) and diabetes mellitus (DM) ($p=0.066$) were associated with ACRS. Through a multivariate analysis, only HF with PSF ($p=0.05$ OR: 2.3 HF95% 1.1-4.9), DM ($p=0.027$ OR: 1.9 HF95% 1.1-3.4) and previous admission for HF ($p=0.018$ OR: 0.53 HF95% 0.32-0.9) appeared as independent predictors of ACRS.

Conclusions: In this consecutive admission series for DHF, ACRS induced by treatment was frequent, with PSF and DM as independent predictors and previous admission for HF as a protective factor.

Keywords: Cardiorenal syndrome, Heart failure, Kidney failure, Creatinin

Instituto do Coração - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: pedrospineti@yahoo.com.br / pedrospineti@cardiol.br

Pedro Pimenta de Mello Spineti | Av das Américas, 3500 bloco 4 sala 538 - Barra da Tijuca - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 22640-102.

Recebido em: 09/04/2009 | Aceito em: 26/04/2009

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é atualmente um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Dados epidemiológicos estimam sua prevalência em 15 milhões de casos na comunidade europeia¹ e em 5,3 milhões de casos nos Estados Unidos, onde são registradas mais de um milhão de internações hospitalares por insuficiência cardíaca descompensada por ano². É uma doença com alta morbidade e mortalidade. No estudo de Framingham, a sobrevida média após o diagnóstico de IC foi de 1,7 anos para homens e de 3,2 anos para mulheres, com sobrevida em cinco anos de 25% para o sexo masculino e 38% para o sexo feminino³. No Brasil, dados recentes do Datasus revelam que, em 2007, ocorreram 293.473 internações por insuficiência cardíaca descompensada, responsável por 2,59% das internações hospitalares, sendo a segunda causa clínica mais frequente de internação, consumindo 3,05% do total de recursos financeiros. A mortalidade hospitalar nesse mesmo ano foi 6,02%, com 23.412 óbitos.

Diversos estudos em pacientes com insuficiência cardíaca têm demonstrado uma associação entre disfunção renal e desfechos desfavoráveis^{4,5}. Em 2008, Ronco et al.⁶ propuseram uma classificação para os distúrbios da função renal associados à IC genericamente chamados de síndrome cardiorenal. A piora da função renal associada às descompensações da IC foi classificada como síndrome cardiorenal aguda ou síndrome cardiorenal tipo I. Neste trabalho será utilizado o termo síndrome cardiorenal aguda (SCRA). SCRA é frequente e se associa a maior mortalidade hospitalar, maior tempo de hospitalização, maiores custos e maior taxa de re-hospitalização^{4,6}.

Pouco se conhece a respeito da incidência e dos preditores da SCRA no Brasil. Este estudo tem como objetivo primário determinar a incidência de SCRA ocorrida durante o tratamento de pacientes internados com insuficiência cardíaca descompensada (ICD) no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) através de diferentes critérios descritos na literatura. Como objetivo secundário, avaliaram-se os preditores de SCRA à admissão.

Metodologia

Estudo retrospectivo, com coleta de dados realizada em prontuário eletrônico (*Medtrack/Pront-HU*). Foram incluídas no estudo 332 hospitalizações consecutivas por ICD, ocorridas no HUCFF, num período de 24 meses (01/01/2006 a 31/12/2007). A identificação dos casos também foi realizada através de prontuário eletrônico, por meio de busca pelo código internacional

de doenças (CID) de insuficiência cardíaca (I-50 e suas variações e I-11) no sumário de alta. Foi utilizada a 10ª revisão do CID.

Depois de identificado o CID de alta, as informações referentes à internação foram revistas, com o objetivo de confirmar o diagnóstico de IC descompensada como causa de internação. O critério adotado para esse diagnóstico foi o recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC1). Esse critério requer a presença de sintomas e/ou sinais de IC associados à evidência objetiva de alteração da função cardíaca e/ou alteração estrutural que justifique o quadro. Em casos de dúvida, o diagnóstico deve ser confirmado pela resposta ao tratamento da IC ou por evidência ecocardiográfica de aumento da pressão de enchimento. Por utilizar avaliação objetiva da função cardíaca na definição de IC, esse critério parece mais adequado para ser aplicado em estudos retrospectivos do que os critérios de Framingham ou Boston, que dependem de informações mais detalhadas de exame físico, nem sempre presentes nos prontuários, mesmo os eletrônicos. Nos raros casos em que a avaliação da função ventricular não estava disponível, os critérios de Framingham foram aplicados.

No presente estudo, utilizou-se a mesma metodologia dos registros internacionais, cujos dados são organizados por hospitalizações individuais e não por pacientes individuais, sendo, portanto, possível que alguns pacientes tenham sido arrolados mais de uma vez no registro.

Uma vez confirmado o diagnóstico de ICD, diversos dados foram coletados e armazenados em um banco de dados desenvolvido para ser um registro de ICD no HUCFF. Definiu-se como ponto de corte para disfunção sistólica uma fração de ejeção (FE) no ecocardiograma durante a admissão ou em um ecocardiograma prévio menor que 40%.⁷

Definiu-se como creatinina admissional a primeira creatinina do paciente registrada no prontuário eletrônico após admissão, não sendo necessário que esta fosse da mesma data da admissão. Foram excluídos da análise final os pacientes que não apresentavam pelo menos duas aferições de creatinina após admissão hospitalar.

Como a literatura diverge acerca do melhor ponto de corte para definirmos SCRA, avaliou-se a incidência de SCRA através de três diferentes critérios: aumento na creatinina basal maior que 0,3mg/dL⁸, aumento na creatinina basal maior ou igual a 0,3mg/dL^{9,10} e aumento percentual da creatinina basal maior ou igual a 30%¹¹. Para avaliação dos preditores de SCRA, optou-se por utilizar a definição aumento absoluto da

creatinina com relação à admissão $\geq 0,3\text{mg/dL}$, pois tem sido demonstrado que esse valor é o mais sensível e específico para prever mortalidade intra-hospitalar e duração da internação¹².

Para a análise estatística utilizou-se o programa *SPSS 15.0 for Windows*. Na análise estatística univariada, as variáveis categóricas foram descritas por sua frequência e comparadas através do teste do qui-quadrado; as variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas através de sua média e desvio-padrão e comparadas através do teste t independente; as variáveis contínuas que não apresentavam distribuição normal foram descritas através de sua mediana e percentis e comparadas através do teste de Mann-Whitney. A análise multivariada foi feita através de regressão logística binária.

Resultados

Foram revisados 332 prontuários dos quais 290 apresentavam pelo menos duas aferições de creatinina, sendo considerados para análise.

As características gerais da população e a comparação entre os grupos que desenvolveram ou não a SCRA são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. A média de idade foi $63,5 \pm 13$ anos, com predomínio do sexo masculino (58%) e etiologia isquêmica (38%). IC por disfunção sistólica (FE < 40%) esteve presente em 86% dos casos.

A incidência de SCRA variou de acordo com o critério utilizado: 36% para um aumento absoluto de creatinina maior que $0,3\text{mg/dL}$, 40% para um aumento absoluto de creatinina maior ou igual a $0,3\text{mg/dL}$ e 32% para

Tabela 1
Características demográficas, comorbidades e medicações

	Total (n=290)		SCRA				valor de p
	n	%	Não (n=173)		Sim (n=117)		
	n	%	n	%	n	%	
Dados demográficos							
*Idade (média±desvio-padrão) em anos	63,6±13,8		63,73±13		63,89±13		0,923
Sexo masculino	169	58,30	99	57,20	70	59,80	0,659
Fatores clínicos							
Etiologia isquêmica	109	38,20	64	37,40	45	39,40	0,728
Função sistólica preservada	38	13,90	15	9,10	23	21,10	0,005
Internação prévia por IC	142	53,40	94	60,30	48	43,60	0,007
DM	82	28,30	42	24,30	40	34,10	0,066
HAS	200	69,20	115	66,90	85	72,60	0,290
IRC	66	22,80	32	18,50	34	29,00	0,350
FA	124	42,80	82	47,40	42	35,90	0,052
Tratamento prévio							
Betabloqueador	103	43,40	67	46,90	36	38,30	0,194
Espironolactona	132	55,20	85	59,00	47	49,50	0,146
Furosemida	181	75,70	104	72,20	77	81,00	0,119
Tiazídico	22	9,20	12	8,30	10	10,50	0,566
IECA ou BRA	180	75,30	112	77,00	68	71,60	0,277
Hidralazina	23	9,60	14	9,70	9	9,50	0,949
Nitrato	46	18,20	27	18,80	19	20,00	0,810
Digoxina	111	46,40	69	49,30	42	44,20	0,574
Amiodarona	20	8,40	11	7,60	9	9,50	0,616
AAS	81	33,90	47	32,60	34	35,80	0,615
Warfarina	69	28,90	44	30,60	25	26,30	0,479
Estatina	45	18,80	29	20,10	16	16,80	0,523
Tratamento Utilizado							
Dobutamina	36	13,40%	19	11,00%	17	14,50%	0,369
Vasodilatador	21	7,20%	11	6,40%	10	8,50%	0,429
Tiazídico	19	6,60%	9	5,20%	10	8,50%	0,259

* Variável contínua de distribuição normal, sendo descrita através de média e desvio-padrão

IC=insuficiência cardíaca; DM=diabetes mellitus; HAS=hipertensão arterial sistólica; IRC=insuficiência renal crônica; FA=fibrilação atrial; IECA=inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA=bloqueador do receptor de angiotensina; AS=ácido acetilsalicílico

Tabela 2*

Dados do exame físico e exames laboratoriais admissionais

Percentis	Total			SCRA						valor de p
	25	50	75	Não			Sim			
	25	50	75	25	50	75	25	50	75	
Exame físico à admissão										
PAS	106	120	130	106	120	130	110	120	136	0,200
PAD	60	70	80	60	70	80	60	78	84	0,295
FC	72	82	94	72	82	94	71	80	90	0,146
Laboratório à admissão										
Hemoglobina**	12,6±2,3			12,7±2,4			12,4±2			0,430
Ureia	37	53	81	37	53	81	40	53	79	0,788
Creatinina	1	1,2	1,6	1	1,2	1,6	0,9	1,3	1,7	0,809
Sódio	134	137	140	134	137	140	135	137	140	0,289
Potássio	3,9	4,2	4,6	3,9	4,2	4,6	3,8	4,3	4,8	0,832

*Variáveis contínuas descritas através de percentis por apresentarem distribuição diferente da normal.

**A hemoglobina é apresentada através de média e desvio-padrão por ser a única com distribuição normal.

PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca

Tabela 3

Análise multivariada: preditores independentes de SCRA

	Constante (B)	Erro-padrão	Wald	valor de p	OR	IC 95%	
						Inferior	Superior
FSP	0,831	0,384	4,681	0,031	2,296	1,081	4,876
DM	0,656	0,296	4,91	0,027	1,928	1,079	3,444
Int. prévia	-0,628	0,266	5,561	0,018	0,534	0,316	0,899

FSP=função sistólica preservada; DM=diabetes mellitus; Int.prévia=internação prévia

um aumento percentual de creatinina maior ou igual a 30%.

Na análise univariada, de diversas variáveis testadas, apenas o modelo de IC com função sistólica preservada (FSP) ($p=0,005$), internação prévia por IC ($p=0,007$), fibrilação atrial prévia (FA) ($p=0,052$), e diabetes mellitus (DM) ($p=0,066$) se associaram à SCRA.

Na análise multivariada, apenas IC com FSP ($p=0,031$ OR: 2,3 IC95% 1,1-4,9), DM ($p=0,027$ OR: 1,9 IC95% 1,1-3,4) e internação prévia por IC ($p=0,018$ OR: 0,53 IC95% 0,32-0,9) permaneceram como preditores independentes de SCRA conforme mostra a Tabela 3. Na Figura 1 mostra-se a incidência de SCRA de acordo com o número de fatores de risco presentes, considerando-se para tal a ausência de internação prévia por IC como fator de risco. Os pacientes que apresentaram os três fatores de risco tiveram um incidência de SCRA de 75%.

Discussão

Os resultados mostram que a SCRA é frequente em pacientes brasileiros com ICD com incidência semelhante aos estudos internacionais. Krumholz et al.¹³, em estudo com pacientes portadores de IC beneficiários

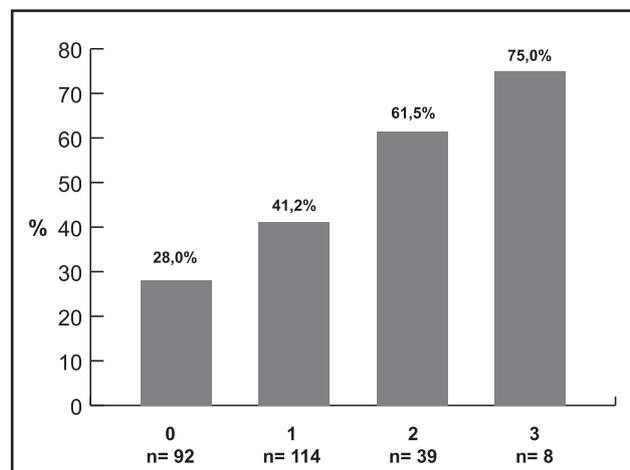


Figura 1

Incidência de SCRA de acordo com o número de fatores de risco

do Medicare, encontraram uma incidência de SCRA de 28%, definida como um aumento na creatinina sérica $>0,3\text{mg/dL}$. Forman et al.⁸ validaram esses resultados em estudo multicêntrico representativo da população geral com IC nos Estados Unidos da América, encontrando uma incidência similar de 28%. Estes resultados são semelhantes à incidência de 36% do presente estudo, considerando o mesmo critério diagnóstico. Wilfried et al.¹⁰, utilizando o critério de

aumento absoluto na creatinina $\geq 0,3\text{mg/dL}$, avaliaram a incidência de SCRA em pacientes com ICD classe funcional III e IV da *New York Heart Association* (NYHA) admitidos em unidade de terapia intensiva e encontraram uma incidência de 40% que foi igual à do presente estudo. A maior sensibilidade desse critério pode justificar a maior incidência encontrada tanto na amostra deles como na presente em relação aos dois primeiros estudos.

Os mecanismos envolvidos com o desenvolvimento de SCRA são complexos e ainda não inteiramente definidos. Insuficiência cardíaca descompensada representa uma situação de desajuste hemodinâmico, e tanto a redução do débito cardíaco quanto a elevação da pressão venosa sistêmica (e consequentemente da pressão venosa renal) são anormalidades hemodinâmicas que podem contribuir para a redução da perfusão renal e piora de sua função. Similarmente, hipovolemia (frequentemente induzida por dose excessiva de diurético) e hipotensão induzida por drogas, incluindo os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona são causas iatrogênicas que podem contribuir para a piora da função renal.

Anormalidades hemodinâmicas centrais, no entanto, não parecem ser os únicos fatores causais⁹. Sugere-se que outros fatores endógenos vasculares, incluindo endotelina, óxido nítrico, prostaglandina, peptídeos natriuréticos e inibidores da vasopectidase podem afetar a perfusão renal independentemente da hemodinâmica central^{14,15}. Comorbidades prévias (doença renal crônica e diabetes mellitus) podem também desempenhar papel importante no desenvolvimento de SCRA.

Da mesma forma, não existe ainda consenso na literatura com relação aos principais preditores de SCRA. Na população estudada, a presença de IC com FSP foi o principal preditor. Damman et al.¹⁶ avaliaram a correlação entre pressão venosa central (PVC) elevada e piora da função renal em pacientes com doenças cardiovasculares. No subgrupo dos pacientes com IC, a correlação entre PVC e função renal foi mais pronunciada no grupo de pacientes com função sistólica preservada. Este achado é consistente com os novos modelos fisiopatológicos propostos para a síndrome cardiorenal, quando o aumento da pressão venosa central parece ser mais deletério que o baixo débito cardíaco^{10,16,17}. A elevação da pressão arterial sistólica admissional ($>160\text{mmHg}$) foi forte e independentemente associada ao desenvolvimento de SCRA em estudo de Forman et al.⁸, e sabe-se que pacientes com ICD e função sistólica preservada apresentam níveis tensionais mais elevados na admissão. Além disso, esses pacientes,

por apresentarem alterações acentuadas no relaxamento e complacência ventricular esquerda, são mais sensíveis à hipovolemia induzida por diuréticos e à consequente piora da função renal.

A associação entre DM e SCRA apresenta plausibilidade biológica, uma vez que a nefropatia diabética pode estar contribuindo para a piora da função renal desses pacientes durante a internação. Infelizmente não se têm os dados de função renal basal desses pacientes para estratificá-los em subgrupos e verificar o impacto do diabetes com e sem nefropatia. Chama atenção, no entanto, que nem a presença de insuficiência renal crônica (IRC) prévia nem a creatinina basal estiveram associadas com o desenvolvimento de SCRA, como foi descrito por outros autores^{8,10}. Isto pode sugerir que o diabetes represente um fator de risco para SCRA independente da presença de nefropatia. Sabe-se ainda que a presença de IC com FSP é mais prevalente entre diabéticos e este foi um importante marcador de SCRA na amostra estudada. Forman et al.⁸ demonstraram associação entre SCRA e internação prévia por DM, o que não foi avaliado na presente amostra.

A história de internação prévia por IC como fator protetor chama a atenção nos resultados encontrados por contrariar trabalhos anteriores⁸ que mostraram que a internação prévia por IC se apresenta como fator de risco para SCRA. Não foram encontrados nos dados coletados justificativa para este achado, que precisa ser confirmado com maior casuística.

Limitações

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado na revisão de prontuário eletrônico, cujas principais limitações se devem ao registro incompleto de dados. Dos 322 pacientes incluídos no registro, 42 (12,7%) não apresentavam pelo menos duas aferições de creatinina registradas, não sendo considerados para análise. Por se tratar de um estudo retrospectivo, as medidas da creatinina não foram realizadas em momentos padronizados.

O sistema de prontuário eletrônico no HUCFF ainda não foi implantado no serviço de emergência, portanto os exames laboratoriais e sinais vitais considerados basais referem-se aos exames e sinais vitais da admissão dos pacientes nas unidades de internação. Esses resultados podem ter sido influenciados pelo tratamento iniciado na emergência.

A análise do *clearance* de creatinina não foi realizada porque a fórmula recomendada (Cockcroft & Gault)

requer conhecimento do peso do paciente, e esse dado não estava disponível no prontuário para a maioria dos pacientes incluídos no estudo. O diagnóstico de IRC prévia foi feito com base na revisão do prontuário do paciente, não sendo baseado na medida do *clearance* de creatinina, que seria um método mais sensível. Porém só estava disponível a creatinina de admissão, que já poderia ter sido influenciada pela descompensação da IC. Isto pode ter levado a um subdiagnóstico de IRC na amostra que justifique a não associação de IRC com SCRA no grupo estudado.

Conclusões

Nesta série consecutiva de internações por ICD, a SCRA induzida durante tratamento de ICD foi frequente, teve como preditores a presença de FSP e DM e como fator de proteção a internação prévia por IC. Estudos adicionais são necessários para demonstrar o impacto da SCRA sobre a morbimortalidade dos pacientes com IC no Brasil e para determinar a melhor definição a ser utilizada entre os brasileiros.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

O presente estudo está vinculado à linha de pesquisa em Insuficiência Cardíaca da pós-graduação em cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), sendo apresentado como a monografia de conclusão do Programa de Residência Médica em Cardiologia pelo autor principal.

Referências

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442.
- Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics 2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-e146.
- Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5:167-73.
- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:681-89.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:203-10.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-539.
- Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
- Forman DE, Buttler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:61-67.
- Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1268-274.
- Wilfried M, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589-96.
- Arnold JMO, Howlett JG, Dorian P. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol*. 2007;23(1):21-45.
- Gotlieb SS, Abraham W, Buttler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:136-41.
- Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;85:1110-113.
- Friedrich EB, Muders F, Luchner A, et al. Contribution of the endothelin system to the renal hypoperfusion associated with experimental congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34:612-17.
- Abassi Z, Gurbanov K, Rubinstein I, et al. Regulation of intrarenal blood flow heart failure: role of endothelin and nitric oxide. *Am J Physiol*. 1998;274:F766-74.
- Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:582-88.
- Jessup M, Costanzo, MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:597-99.