

Avaliação da função renal após a terapia de ressincronização cardíaca

Assessment of renal function after cardiac resynchronization therapy

Eduardo Bartholomay¹, Carolina Pelzer Süssenbach², Andrés Di Leoni Ferrari³, Guilherme Ferreira Gazzoni⁴, Rafael Manhobosco Moraes⁵, Priscila Fortes Garcia⁶, Marco Antonio Goldani⁷, Carlos Antonio Abunader Kalil⁸

Resumo: Objetivo: A insuficiência renal crônica (IRC), presente em metade dos portadores de insuficiência cardíaca (IC), está associada ao aumento de mortalidade nessa população. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC), que traz benefícios aos pacientes com IC, também pode melhorar a IRC. O objetivo deste estudo foi avaliar a função renal após a TRC. **Método:** Estudo de coorte, retrospectivo, de pacientes que se submeteram a TRC de julho de 2004 a maio de 2010, para analisar a taxa de filtração glomerular (TFG) pré-operatória e seis meses após a TRC. **Resultados:** Foram incluídos 67 pacientes, com idade média de 68 anos, 70% dos quais eram renais crônicos não dialíticos. A média da creatinina prévia à TRC foi de 1,47 mg/dl e seu valor após a TRC foi de 1,35 mg/dl ($p < 0,001$, IC 95% 0,011 - 0,236). O teste t para amostra pareada na população geral não demonstrou diferença significativa na TFG antes (50,8 ml/min/1,73 m²) e após a TRC (54,3 ml/min/1,73 m²), com valor de $p = 0,144$. Entretanto, quando analisadas as TFG nos subgrupos, verificou-se melhora importante da função renal nos pacientes que apresentavam TFG menor antes da TRC. Naqueles em estágio 3 da função renal, observou-se acréscimo de 7,2 ml/min/1,73 m² após a TRC; o que representa uma melhora da função renal de 15,45%. Nos que estavam em estágio 4, o ganho foi de 11,7 ml/min/1,73 m² após a TRC, um incremento de 48,34%. **Conclusão:** A TRC proporcionou melhora da TFG nos pacientes com IRC moderada a severa, porém não apresentou impacto na função renal dos pacientes com TFG inicial > 60 ml/min/1,73 m².

Descritores: Dispositivos de Terapia de Ressincronização Cardíaca, Insuficiência Renal, Insuficiência Cardíaca

Abstract: Objective: Chronic kidney disease (CKD) is present in half of patients with heart failure (HF) and is associated with increased mortality in this population. The benefits of cardiac resynchronization therapy (CRT) to HF can also cause improvement in CKD. The aim of this study is to verify the behavior of renal function after CRT. **Method:** Retrospective analysis of data from patients who underwent CRT between July 2004 and May 2010. Analyze the preoperative glomerular filtration rate (GFR) and 6 months after CRT. **Results:** We included

Trabalho realizado no Instituto de Arritmias do Rio Grande do Sul.

1 - Doutor em Cardiologia. Responsável pelo Serviço de Eletrofisiologia do HMD. **2** - Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SOBRAC). *Fellow* de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). **3** - Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Estimulação Cardíaca. Médico do Hospital São Lucas da PUCRS na área de Estimulação Cardíaca do Laboratório de Eletrofisiologia do Serviço de Cardiologia. **4** - Especialista em Cardiologia SOBRAC. Médico e Preceptor do Serviço de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da PUCRS. **5** - Especialista em Cardiologia pela SOBRAC. *Fellow* do Unidade de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da PUCRS. **6** - Médica graduada pela Universidade Luterana do Brasil. Residente de Clínica Médica do Hospital São Lucas da PUCRS. **7** - Especialista em Cirurgia Cardiovascular pelo Conselho Federal de Medicina. Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital São Lucas da PUCRS. Professor Titular da PUCRS. **8** - Doutor em Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Chefe da Unidade de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Correspondência: Eduardo Bartholomay. Av. Ipiranga, 6690 - Conjunto 806 - Jardim Botânico. Porto Alegre - RS. CEP: 90610-000 - Fone: (51) 3320-5094 - E-mail: eduardo.bartholomay@gmail.com

OBS: este artigo está sendo enviado para submeter o membro habilitado do DECA, Dr. Eduardo Bartholomay, a membro especialista do DECA.

Suporte Financeiro: O estudo foi financiado pelos Centros de Pesquisa Medtronic e Biotronik América Latina. No entanto, esse apoio de forma nenhuma influenciou os resultados, uma vez que as empresas não participaram ou opinaram na análise dos resultados e na redação final do artigo.

Artigo submetido em 09/2013 e publicado em 09/2013.

67 patients, mean age of 68 years and 70% CKD not on dialysis. The mean creatinine value prior to CRT was 1.47 mg/dl and after CRT was 1.35 mg/dl ($P < 0.001$, 95% CI 0.011 to 0.236). T test for paired samples in the general population showed no significant difference between GFR prior CRT (50.8 ml/min/1,73 m²) and after CRT (54.3 ml/min/1,73 m²) with $p = 0.144$. However, when analyzing subgroups according to GFR, there was a significant improvement in renal function in patients with a lower GFR before the CRT. In patients with CKD stage 3 was observed an increase of 7.2 ml/min/1,73 m² after CRT, which represents an improvement of renal function of 15.45%. Analyzing only patients with CKD stage 4 there is a gain of 11.7 ml/min/1,73 m² after CRT, which is an increase of 48.34% on renal function. **Conclusion:** CRT improves GFR in patients with moderate to severe CKD. There was no impact on renal function in patients with initial GFR >60 ml/min/1,73 m².

Keywords: Devices for Cardiac Resynchronization Therapy, Renal Failure, Heart Failure

Introdução

Já estão bem estabelecidos os benefícios da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) associada a distúrbio da condução e alargamento do complexo QRS (>120 ms)¹⁻⁵. Uma proporção significativa dos portadores de IC apresenta insuficiência renal crônica (IRC), o que pode ser atribuído a fatores de risco comuns a ambas as doenças, como hipertensão, *diabetes mellitus* e arterioesclerose^{6,7}. Entretanto, pouco se sabe sobre o efeito da TRC em pacientes com IRC avançada, já que a maioria dos estudos sobre o assunto não incluiu uma amostra significativa dessa população^{2-5,8,9}. Alguns sugerem que portadores de IRC podem não responder à TRC, desencorajando a indicação do dispositivo nesses casos¹⁰⁻¹³.

Por outro lado, a interdependência fisiopatológica das funções cardíaca e renal, conhecida como síndrome cardiorenal, sugere que os benefícios já conhecidos da TRC no tratamento da IC também podem ocorrer na IRC¹⁴⁻¹⁶. A perda da função renal em pacientes com IC é reconhecida como fator de risco independente para morbidade e mortalidade^{17,18}. Estudar o comportamento da função renal em portadores de miocardiopatia dilatada submetidos à TRC pode trazer informações relevantes para seu manejo correto.

Assim, este estudo tem como objetivo avaliar o comportamento da função renal em portadores de IC submetidos a TRC.

Método

Delineamento do estudo

Estudo de coorte, retrospectivo, realizado a partir de uma base de dados prospectiva. A coleta de dados envolveu todos os pacientes consecutivos submetidos a TRC de julho de 2004 a maio de 2010 em um hospital universitário terciário.

População e amostra

A população foi constituída por pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a TRC segundo as diretrizes brasileiras para o implante de dispositivos cardíacos¹⁹. Foram excluídos aqueles em que os dados relevantes para a análise não foram encontrados no banco de dados. Foram incluídos 67 pacientes, com idade média de 68 anos, 70% dos quais eram renais crônicos não dialíticos. A média da creatinina prévia à TRC foi de 1,47 mg/dl e seu valor após a TRC foi de 1,35 mg/dl ($p < 0,001$, IC 95% 0,011 - 0,236).

Variáveis do estudo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi obtida por ecocardiograma transtorácico e a taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pela fórmula preconizada pela Colaboração Epidemiológica na Doença Renal Crônica (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - CKD-EPI*)²⁰, representada na equação abaixo, na qual os valores das constantes a, b e c variam com base nas variáveis raça, sexo e creatinina sérica:

$$TFG = a \times (\text{creatinina sérica}/b) \times c \times (0.993)^{\text{idade}}$$

A IRC foi definida como TFG menor que 60 ml/min/1,73m². A avaliação da função renal foi realizada por meio da divisão dos pacientes em três grupos, de acordo com estágio da função renal, segundo a Diretriz Brasileira de Nefrologia²¹ (Tabela 2), estágios 2, 3 e 4. Posteriormente, foram analisados os valores médios da creatinina e da TFG obtidos no pré e no pós-operatório do implante do ressincronizador cardíaco.

Desfecho

O comportamento da função renal foi analisado por meio da TFG, calculada pela fórmula CKD-EPI²⁰, comparando o melhor valor da creatinina coletada nos últimos dois meses no pré-operatório e seis meses após o implante do ressincronizador cardíaco.

Procedimento

Os implantes foram realizados no Serviço de Hemodinâmica e envolveram as equipes de cirurgia cardíaca, eletrofisiologia e anestesia, de forma multidisciplinar.

Todos os procedimentos tiveram início com a tentativa de implante do cabo-eletrodo do ventrículo esquerdo pelo seio coronariano. No caso de insucesso na canulação do seio coronariano ou no posicionamento do cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo, o paciente foi submetido a implante epicárdico por toracotomia.

Análise estatística

Os dados foram reunidos em uma planilha eletrônica *Microsoft Access*[®] e analisados por meio do programa estatístico SPSS Versão 12.0 para Windows (*Statistical Package for the Social Sciences, Inc*). Inicialmente foram avaliadas as características dos pacientes submetidos a TRC. Os dados foram expressos em porcentagem ou como média \pm desvio padrão. Foi realizada a estatística descritiva, bem como os testes univariados qui-quadrado ou Exato de Fisher para dados ordinais, análise de variância ou teste t de Student, seguido de teste *post hoc* para dados quantitativos e teste t para amostra não pareada. Um $p < 0,05$ bicaudal foi considerado estatisticamente significativo. A amostra foi de 23 pacientes, calculada com valor de alfa de 0,05 e beta de 20%, para comparação de duas médias, e uma diferença de 0,5 no valor da creatinina.

Cuidados éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para permitir a inclusão de suas informações no banco de dados do implante do ressincronizador.

Resultados

No período de julho de 2004 a maio de 2010 foram realizados 67 implantes de marcapassos ressincronizadores cardíacos. A tabela 1 apresenta as características clínicas dos pacientes submetidos a TRC.

Ao analisar o valor médio da creatinina pré-TRC da população total estudada, foi encontrado um decréscimo do valor inicial de $1,47 \pm 0,5$ mg/dl em relação ao valor médio da creatinina após a TRC de $1,35 \pm 0,4$ mg/dl. Essa variação demonstrou redução do valor médio da creatinina de 8,1% (IC: 0,011 - 0,236; $p < 0,001$).

A tabela 3 compara as TFG antes e após a TRC por meio do teste qui-quadrado. Não foram encontradas alterações significativas na população

Tabela 1: Características dos pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.

VARIÁVEL	FREQUÊNCIA
Idade (anos)	67,9 \pm 12,4
Sexo masculino	48 (70,6%)
TRC	24 (35,8%)
TRC + CDI	43 (65,5%)
IC isquêmica	20 (34,5%)
IC não isquêmica	38 (65,5%)
CF I	1 (1,9%)
CF II	8 (14,8%)
CF III	34 (63,0%)
CF IV	11 (20,4%)
Hipertensão	47 (75,8%)
Dislipidemia	30 (48,4%)
Fibrilação atrial	27 (44,3%)
IAM prévio	22 (34,9%)
Diabetes mellitus	19 (30,6%)
Tabagismo	17 (25,0%)
CRM prévia	08 (12,8%)
AVC	08 (12,8%)
IRC (TFG < 60 ml/min/1,73m ²)	37 (70,0%)
TFG > 60 ml/min/1,73m ²	16 (30,0%)
TFG 60 - 30 ml/min/1,73m ²	27 (51,0%)
TFG < 30 ml/min/1,73m ²	10 (19,0%)
BRE	36 (87,8%)
BRD	1 (3,0%)
Largura QRS (ms)	149,4 \pm 27,6
Diâmetro do AE (cm)	4,6 \pm 0,7
VE Vd/Vs (cm)	6,76/5,86
FE (%)	30,4 \pm 13,9%
PSAP (mmHg)	46,2 \pm 12,2
IECA/BRA	60 (100%)
Betabloqueador	51 (85,0%)
Diurético	56 (93,0%)
Digoxina	43 (71,7%)
Espironolactona	39 (65,0%)
Estatina	40 (66,7%)
Amiodarona	21 (35,0%)
Anticoagulante	17 (28,3%)

TRC: terapia de ressincronização cardíaca; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; IC: insuficiência cardíaca; CF: classe funcional; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; BRE: insuficiência renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; QRS: intervalo QRS; AE: duto esquerdo; VE: volume diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo; FE: fração ejeção; PSAP (mmHg) pressão sistólica em artéria pulmonar; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de aldosterona.

Tabela 2: Classificação do estágio da função renal de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG)²¹.

Estágio 0	TFG \leq 90 ml/min/1,73m ² – sem lesão renal
Estágio 1	TFG \leq 90 ml/min/1,73m ² – com lesão renal
Estágio 2	90 ml/min/1,73m ² > TFG \geq 60 ml/min/1,73m ²
Estágio 3	60 ml/min/1,73m ² > TFG \geq 30 ml/min/1,73m ²
Estágio 4	30 ml/min/1,73m ² > TFG \geq 15 ml/min/1,73m ²
Estágio 5	TFG < 15 ml/min/1,73m ²

TFG: taxa de filtração glomerular

Tabela 3: Teste t para amostras pareadas das taxas de filtração glomerular (TFG) pré e pós-terapia de ressincronização cardíaca (TRC), subdivididas em população total, população com TFG entre 60 - 30 ml/min/1,73 m² e com TFG < 30 ml/min/1,73 m².

TFG	Pré- TRC	Pós - TRC	P
População total	50,8	54,3	1,44
60 > TFG > 30 ml/min/1,73m ²	46,6	50,8	0,045
TFG < 30 ml/min/1,73m ²	24,2	35,9	<0,01

TFG: taxa de filtração glomerular; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

total estudada. Entretanto, quando analisados os subgrupos de acordo com as TFG, verificou-se melhora importante da função renal nos pacientes que apresentaram TFG menor antes da TRC.

Nos que se encontravam no estágio 3, observou-se acréscimo de 7,2 ml/min/1,73 m² após a TRC, o que representa uma melhora de 15,45% da função renal. Ao analisar somente pacientes em estágio 4 da função renal, verificou-se ganho de 11,7 ml/min/1,73 m² após a TRC, o que representa um incremento de 48,34% da função renal.

Verificou-se ainda que, dos 37 pacientes em estágio 3 de função renal, oito (21%) passaram para o estágio 2, com um valor de $p=0,01$ e, dos dez pacientes em estágio 4, sete (70%) passam para o estágio 3, com valor de $p<0,001$.

Discussão

O estudo demonstrou que a TRC proporcionou ganho de 15,45% na função renal em pacientes com IRC no estágio 3 e 48,34% naqueles no estágio 4. Outro achado interessante nessa análise foi a mudança do estágio da função renal entre os pacientes submetidos à TRC: 21% dos que estavam no estágio 3 passaram para o estágio 2 e 70% daqueles no estágio 4 voltaram ao estágio 3. Tais resultados sugerem que a TRC proporciona ganhos à função renal em portadores de IRC e que, quanto mais avançada a perda da função renal, maior é o benefício.

Boerrigter et al. investigaram o efeito da TRC na TFG em pacientes que participaram do ensaio clínico MIRACLE (*Cardiac resynchronization in chronic heart failure*). Observaram que aqueles com TFG entre 60 e 30 ml/min/1,73 m² apresentaram melhora da função renal após a TRC, o que não ocorreu com os que apresentavam TFG >60 ml/min/1,73 m², resultados semelhantes aos do presente estudo¹⁶. Uma das limitações do MIRACLE foi não ter incluído pacientes com nível sérico de creatinina acima de 3,0 mg/dl.

Fung et al. estudaram a relação entre o remodelamento reverso e o comportamento da função renal em pacientes submetidos a TRC. Aqueles com remodelamento reverso positivo, isto é, redução de 10% do volume diastólico final, apresentaram incremento da TFG de 51,7 (54,2 ml/min/1,73 m²); enquanto a ausência de remodelamento reverso resultou em decréscimo de 61,9% na TFG (48,8 ml/min/1,73 m²), o que está associado a desfechos piores¹².

Existem várias causas para perda da função renal em pacientes com IC severa^{17,22}. O fator causal mais frequentemente atribuído à IRC na IC é o decréscimo da função do miocárdio, o que leva a queda do volume sistólico e redução da perfusão renal. O efeito hemodinâmico principal, responsável pela perda da função renal na IC, é o aumento da pressão no átrio direito e da pressão capilar pulmonar, levando a congestão renal^{14,15}.

Assim como a IC piora a função renal, a IRC também é deletéria para o miocárdio, causando aumento da retenção de sódio, hipertensão, arteriosclerose acelerada, resistência insulínica, calcificação vascular secundária a níveis elevados de fosfato, hipertrofia de VE e anemia^{17,22}. Após a terapia de ressincronização cardíaca, a melhora da

performance do miocárdio pode levar à diminuição da isquemia e da congestão renal, proporcionando ganhos à função renal^{23,24}.

A maioria dos ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da TRC na IC excluíram pacientes com IRC severa. O MIRACLE excluiu pacientes com creatinina sérica superior a 3,0 mg/dl⁹. Não há descrição sobre os critérios de exclusão baseados na função renal nos ensaios COMPANION (*Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*) e CARE-HF (*The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*)^{2,3}. Embora tais estudos não disponham de dados específicos sobre pacientes com IRC severa, na prática clínica, seus achados são extrapolados para essa população.

Outras investigações que avaliaram portadores de IRC severa submetidos à TRC concluíram que apresentam prognóstico pior em relação aos com TFG (>60 ml/min/1,73 m²), desencorajando o implante do dispositivo nesses pacientes¹⁰⁻¹³.

Já é bastante conhecido que a associação de IC severa com perda da função renal apresenta mortalidade elevada. O que falta estabelecer nesse grupo é quais são os pacientes que apresentam resposta clínica significativa à TRC e podem obter ganhos tanto na função cardíaca quanto na renal.

Os resultados encontrados neste estudo permitiram constatar que a TRC proporciona ganhos na função renal em pacientes portadores de IRC e que, quanto mais avançada a perda da função renal, maior é o ganho. Novos estudos podem ajudar a esclarecer o possível papel nefroprotetor da TRC, desenvolver a estratégia terapêutica em portadores de IC que apresentam perda da função renal e aprimorar os critérios de indicação de TRC.

Limitações

Este estudo apresenta limitações inerentes à análise retrospectiva. Os valores de creatinina antes e após o implante do dispositivo não foram coletados de forma homogênea, em intervalos de tempo pré-definidos. Não foi realizada análise exclusiva da função renal apenas nos pacientes respondedores à TRC pelo baixo número de pacientes incluídos. No entanto, a resposta positiva na população total favorece os resultados em uma população mais ampla, independente da resposta à TRC, uma vez que ainda não é possível identificar tais pacientes com precisão antes do implante.

Conclusão

Os achados deste estudo demonstram diminuição do valor absoluto da creatinina após a TRC. Não houve diferença significativa da TFG

pré e pós-TRC. No entanto, quando analisados os subgrupos com perda de função renal prévia, observou-se acréscimo dessa função após a TRC de 15,45 a 48,34% em pacientes nos estágios 3 e 4, respectivamente.

Referências

- Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-1459. (CONTAK-CD)
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150. (COMPANION)
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549. (CARE-HF)
- Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843. (REVERSE)
- Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395. (RAFT)
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-9.
- Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1307-15.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert J P et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38. (MADIT-CRT)
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio D B, Leon A R, Loh E et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53. (MIRACLE)
- Lin G, Gersn B J., Greene E L, Redfield M M, Hayes D L, Brady P A. Renal function and mortality following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;32(02):184-90.
- Shalaby A, El-Saed A, Voigt A, Albany C, Saba S. Elevated serum creatinine at baseline predicts poor outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:575-579.
- Fung J W H, Szeto C C, Chan J Y S, Zhang Q, Chan H C K, Yip G W K et al. Prognostic value of renal function in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2007;122:10-6.
- Aldestein E C, Shalaby A, Saba S. Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Renal Insufficiency. *PACE* 2010;33:850-59.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:589-596.
- Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. 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; 53:582-588.
- Boerrigter G, Costello-Boerrigter L C, Abraham WT, Sutton M G S J, Heublein D M, Kruger K M, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Cardiac Failure* 2008;14:539-46.
- Smith G L, Lichtman J H, Bracken M B, Shlipak M G, Phillips C O, DiCapua P, et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-1996.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109:1004-1009.
- Lorga AF, Fagundes AA, Barros ARC, De Paola AV, Pedrosa A, Grupi CJ et al. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - SOBRAC/SBC, Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial - DECA/SBCCV. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2007;89(6):e210-e237.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl.1):1-71.
- Obialo C I. Cardiorenal Consideration as a Risk Factor for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 99:21D-24D.
- Menardi E, Vado A, Rossetti G, Racca E, Conte E, Deorsola A, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Modifies the Neurohormonal Profile, Hemodynamic and Functional Capacity in Heart Failure Patients. *Archives of Medical Research* 2008;39:702-708.
- Boriani G, Regoli F, Saporito D, Martignani C, Toselli T, Biffi M, et al. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: Time courses and predicting of response. *Peptides*, 2006;27:1776-1786.