

O NT-ProBNP da Admissão Versus da Alta como Preditor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

NT-ProBNP at Admission Versus NT-ProBNP at Discharge as a Prognostic Predictor in Acute Decompensated Heart Failure

Janine Magalhães, Fábio Soares, Marcia Maria Noya-Rabelo, Gabriel Neimann, Lucas Andrade, Luis Correia

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes internados por insuficiência cardíaca (IC) descompensada recebem intensa terapia diurética e vasodilatadora nos primeiros dias, conduta normalmente bem-sucedida na compensação do quadro, permitindo alta hospitalar. No entanto, é comum a recorrência de agravamento nas primeiras semanas após a alta.

Objetivo: Avaliar se o principal preditor de recorrência de desfechos em pacientes com IC é o grau de descompensação na admissão ou o estado volêmico obtido após controle clínico.

Métodos: coorte prospectiva de pacientes admitidos entre janeiro de 2013 e outubro de 2014, com diagnóstico de IC agudamente descompensada, acompanhados até 60 dias após a alta hospitalar. O critério de inclusão foi aumento da dosagem plasmática do NT-proBNP (> 450 pg/mL para pacientes abaixo de 50 anos ou NT-proBNP > 900 pg/mL para pacientes acima de 50 anos). O desfecho primário foi a combinação de óbito cardiovascular após compensação e reinternação por IC descompensada em 60 dias.

Resultados: Foram estudados 90 pacientes, com mediana do NT-proBNP da admissão 3947 pg/mL (IIQ = 2370 pg/mL a 7000 pg/mL), mediana da variação absoluta do NT-proBNP de -1533 pg/mL (IIQ = -3569 pg/mL a 747 pg/mL), e mediana do NT-proBNP da alta de 1946 pg/mL (IIQ = 1000 pg/mL a 3781 pg/mL). A incidência do desfecho combinado foi de 30%, sendo 12,2% de óbitos e 20% de readmissão. A curva ROC do NT-proBNP da admissão e eventos cardiovasculares em 60 dias apresentou uma área sob a curva de 0,49 ($p = 0,89$; IC 95% = 0,36 – 0,62). A variação absoluta do NT-proBNP apresentou área sob a curva de 0,65 ($p = 0,04$; IC 95% = 0,51 – 0,79) para eventos em 60 dias, e o NT-proBNP da alta apresentou área sob a curva de 0,69 ($p = 0,03$; IC 95% = 0,58 – 0,80). Em análise multivariada, NT-proBNP que precedeu a alta foi preditor do desfecho primário, independente do valor mensurado na admissão e de outros fatores de risco.

Conclusão: Diferente do grau de descompensação que motivou a internação, o estado volêmico obtido após compensação da IC se associa a eventos recorrentes. Este achado sugere que, independentemente da gravidade inicial, é a resposta ao tratamento durante o internamento que determina a vulnerabilidade do paciente para nova descompensação. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6)469-475)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / terapia, Insuficiência Cardíaca / mortalidade, Disfunção Ventricular, Peptídeos Natriuréticos, Hospitalização.

Abstract

Background: Patients admitted for decompensated heart failure (HF) receive intensive diuretic and vasodilator therapy in the first days. Normally, this is a successful approach that leads to HF compensation and hospital discharge. However, recurrences within the first week of discharge are common.

Objective: to evaluate whether the main predictor of recurrent outcomes in patients with HF is the severity of decompensation at admission or patient's blood volume after clinical management.

Methods: Prospective, cohort study of patients admitted between January 2013 and October 2014, with diagnosis of acute decompensated HF, who were followed-up for 60 days after discharge. Inclusion criterion was increased plasma NT-proBNP (> 450 pg/mL for patients younger than 50 years or > 900 pg/mL for patients older than 50 years). Primary outcome was the combination of cardiovascular death with rehospitalization for decompensated HF in 60 days.

Results: Ninety patients were studied, with median NT-proBNP at admission of 3,947pg/mL (IQR: 2,370 – 7,000 pg/mL), and median NT-proBNP at discharge of 1,946pg/mL (IQR: 1,000 – 3,781 pg/mL). The incidence of combined outcome was 30% (12.2% of deaths and 20% of rehospitalization). The area under the ROC curve for NT-proBNP at admission and 60-day cardiovascular events was 0.49 ($p = 0.89$; 95% CI = 0.36 – 0.62). The area under the curve of NT-proBNP absolute variation for 60 day-events was 0.65 ($p = 0.04$; 95%CI = 0.51 – 0.79), and the area under the curve for NT-BNP at discharge was 0.69 ($p = 0.03$; 95%CI = 0.58 – 0.80). In the multivariate analysis, pre-discharge NT-proBNP was a predictor of the primary outcome, independently of the NT-proBNP at admission and other risk factors.

Conclusion: Different from the severity of decompensation at hospitalization, blood volume after compensation of HF is associated with recurrent event. This finding suggests that, regardless of initial severity, therapy response during hospitalization is determinant of the risk of recurrent decompensation. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6)469-475)

Keywords: Heart Failure / therapy; Heart Failure / mortality; Ventricular Dysfunction; Natriuretic Peptide; Hospitalization.

Full texts in English - <http://www.onlinejics.org>

Correspondência: Luis C. L. Correia, MD, PhD

Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP: 40.150-080, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lcorreia@terra.com.br

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) agudamente descompensada representa o principal motivo de internação em indivíduos com mais de 65 anos.¹ A introdução de diurético venoso e vasodilatadores durante o internamento normalmente promove rápida compensação do quadro congestivo. No entanto, a taxa de reinternação é elevada. Dessa forma, torna-se importante identificar mecanismos de recorrência de sintomas após a alta hospitalar, definindo se o maior determinante é a gravidade da descompensação inicial ou a capacidade do paciente em responder à terapêutica instituída.

A concentração plasmática do NT-proBNP (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide) traduz o grau de descompensação volêmica nos pacientes com IC agudamente descompensada, apresentando correlação positiva com pressão capilar pulmonar.²⁻⁴ Além disso, a evidente redução dos valores de NT-proBNP reflete sensivelmente a resposta volêmica do paciente à terapia diurética.⁵⁻⁷

Com o objetivo de avaliar o papel prognóstico da volemia no momento da descompensação na admissão e na alta hospitalar após a compensação clínica, medimos o nível plasmático do NT-proBNP em 90 pacientes consecutivamente internados em unidade cardiológica intensiva.

Método

Seleção da Amostra

Pacientes admitidos consecutivamente em unidade especializada em cardiologia de um hospital terciário, com diagnóstico de IC agudamente descompensada, entre janeiro de 2013 e outubro de 2014, foram incluídos no Registro de Insuficiência Cardíaca. Os critérios de inclusão nesse registro são o aumento da dosagem plasmática do NT-proBNP (> 450 pg/ml para pacientes abaixo de 50 anos ou > 900 pg/ml para pacientes acima de 50 anos) e a presença de pelo menos uma das seguintes características: 1) dispneia em repouso ou nos últimos 15 dias; 2) sinais de baixo débito cardíaco (hipotensão – pressão arterial sistêmica < 90mmHg; oligúria – diurese < 0,5 ml/Kg/h; ou rebaixamento do nível de consciência); 3) sinais de IC direita (hepatomegalia, edema de membros inferiores ou estase de jugular). Critérios de exclusão foram assim estabelecidos: pacientes menores de 18 anos, mulheres grávidas ou pacientes que não concordassem em participar do estudo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

e Pesquisa da Instituição, e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dosagem plasmática de NT-proBNP

A dosagem do NT-proBNP foi realizada em amostra de sangue colhida imediatamente após a chegada do paciente à emergência, para obter o menor tempo possível entre o início dos sintomas e a coleta do material. Uma nova dosagem do NT-proBNP foi realizada quando o médico julgou o paciente clinicamente estável e com condições clínicas para receber alta hospitalar. A dosagem foi feita no soro pela técnica ELFA (*Enzyme-Linked Fluorescent Assay*).

Desfechos cardiovasculares

O desfecho primário foi definido pela combinação de óbito cardiovascular e/ou re-hospitalização por IC descompensada em 60 dias. Os pacientes foram acompanhados durante toda a fase hospitalar e, após a alta, foi feito contato por telefone aos 60 dias para detecção dos desfechos combinados. O óbito cardiovascular foi definido como morte súbita ou por descompensação da IC.

Análise Estatística

Os valores do NT-proBNP foram descritos em mediana e intervalo interquartil (IIQ) e comparados entre os dois grupos com o teste não paramétrico de Mann-Whiney, pois apresentaram uma distribuição não normal. A avaliação do desempenho do NT-proBNP como fator prognóstico para desfechos cardiovasculares em 60 dias foi feita pela análise da área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Também foram analisados os valores de NT-proBNP da admissão, da alta, e a sua variação absoluta (diferença entre NT-proBNT na admissão e NT-proBNT na alta hospitalar).

O NT-proBNP foi ajustado para variáveis clínicas conhecidas para morte e re-hospitalização por IC agudamente descompensada por regressão logística, realizando-se primeiro uma análise exploratória das variáveis preditoras e, posteriormente, inserindo-as no modelo pelo método *backward*. As curvas de sobrevivência de Kaplan Meier foram construídas para grupos com valores do NT-proBNP acima e abaixo da mediana, e comparadas pelo teste de Log-rank. O valor de P considerado estatisticamente significativo foi de 0,05. Também foi realizado teste de correlação de Spearman (análise não paramétrica) entre o NT-proBNP da admissão e a variação absoluta do NT-proBNP. Foi utilizado o *software* SPSS para análise dos dados (versão 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

Cálculo do Tamanho Amostral

A amostra foi dimensionada para conferir poder estatístico às análises preestabelecidas. O cálculo do tamanho amostral foi utilizado para encontrar uma curva ROC com significância estatística, estimando uma área sob a curva de 0,75 e taxa de eventos de 25%. Realizado um estudo piloto com os primeiros 30 pacientes, encontramos uma taxa de eventos de 30%.

Resultados

Características da Amostra

Foram estudados 90 pacientes, sendo 55% do sexo masculino, com diagnóstico de IC agudamente descompensada e idade de 69 ± 16 anos; 92% apresentaram dispneia como sintoma da descompensação, e 95% foram internados com classe funcional III/IV da *New York Heart Association Functional Classification* (NYHA). O tempo médio de internação foi de 5 dias. A cardiopatia isquêmica foi encontrada em 50% dos pacientes, e 49% da amostra apresentava fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) abaixo de 40%. Foram identificadas como causas da descompensação a inadequada aderência ao tratamento, encontrada em 41% dos pacientes, e infecção, registrada em 21% dos pacientes. A mediana do NT-proBNP na admissão foi 3947 pg/mL (IIQ: 2370 – 7000 pg/mL). A mediana da variação absoluta entra a admissão e o quadro compensado foi -1533 pg/mL (IIQ = -3569 – 747 pg/mL), enquanto ao NT-pro-BNP da alta foi de 1946 pg/mL (IIQ = 1000 – 3781 pg/mL).

Durante a hospitalização, todos os pacientes fizeram uso de diurético venoso, 46% usaram algum inibidor da enzima conversora da angiotensina I, 36% utilizaram antagonistas dos receptores da angiotensina, 71% fizeram uso de betabloqueadores, em 48% foi aplicada nitroglicerina venosa e 9% necessitaram de dobutamina. As demais características clínicas estão descritas na Tabela 1.

O seguimento dos primeiros 60 dias da admissão demonstrou a incidência de eventos cardiovasculares combinados de 30% ($n = 30$), sendo 12,2% ($n = 11$) de óbitos na primeira internação (índice de internação) e 20% ($n = 18$) de readmissões por recorrência da IC.

Associação de NT-proBNP e desfechos cardiovasculares

A mediana do NT-proBNP plasmático na admissão foi semelhante entre os pacientes que evoluíram livre de

eventos em 60 dias (3341 pg/mL; IIQ = 2338 – 7464 pg/mL) e aqueles que apresentaram desfechos (4000 pg/mL; IIQ = 2376 – 6927 pg/mL; $p = 0,81$). Da mesma forma, a área sob a curva ROC do NT-proBNP na predição de eventos foi de 0,49 (IC 95% = 0,36 – 0,62; $p = 0,89$), rejeitando seu valor preditivo (Figura 1A). A sobrevida livre de eventos cardiovasculares foi similar entre os grupos de pacientes com NT-proBNP acima e abaixo da mediana (67% vs 63%; $p = 0,89$; HR = 1,07; IC 95% = 0,47 – 2,41; $p = 0,86$).

Quanto à variação do NT-proBNP, houve maior redução absoluta no grupo livre de eventos cardiovasculares (-2300 pg/mL; IIQ = -4024 a -508 pg/mL) comparado ao grupo com desfechos após a alta (-1040 pg/mL; IIQ = -2500 a -832 pg/mL; $p = 0,018$). O desempenho da variação absoluta do NT-proBNP, de acordo com a área abaixo da curva, foi de 0,65 (IC 95% = 0,53 – 0,77; $p = 0,04$) (Figura 1B). A sobrevida livre de eventos foi estatisticamente diferente entre os pacientes, com a variação absoluta do NT-proBNP acima e abaixo da mediana (52% vs 80%; $p = 0,07$; HR = 0,35; IC 95% = 0,16 – 0,78; $p = 0,01$).

Quanto ao NT-proBNP medido após o estado de compensação, a concentração foi maior em pacientes que evoluíram com necessidade de novo internamento (2300 pg/mL; IIQ = 1400 – 4007 pg/mL), comparado aos pacientes livres de eventos (1489 pg/mL; IIQ = 800 – 2900 pg/mL; $p = 0,003$). O desempenho deste NT-proBNP de acordo com a área abaixo da curva foi de 0,69 (IC 95% = 0,58 – 0,81; $p = 0,03$) (Figura 1C). A sobrevida livre de eventos foi estatisticamente diferente entre os pacientes dos grupos com NT-proBNP da alta acima e abaixo da mediana (53% vs 78%; $p = 0,01$; HR = 0,097; IC 95% = 0,013 – 0,71; $p = 0,02$) (Figura 1D).

Houve forte correlação entre o valor do NT-proBNP na admissão e a sua variação absoluta durante a internação ($r = -0,86$; $p = 0,001$), sugerindo que esses valores influenciam a conduta médica quanto à negatização do balanço hídrico.

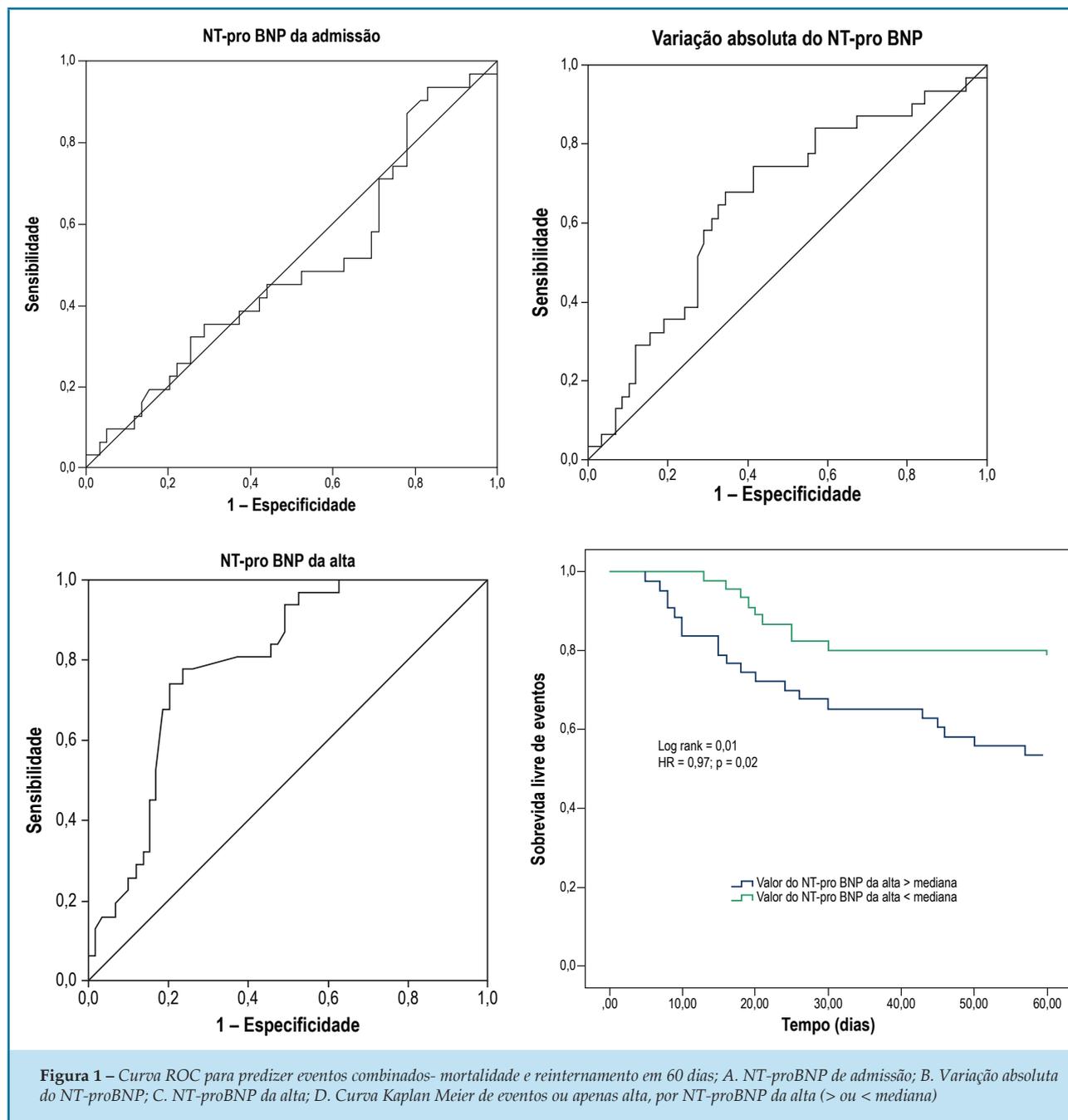
Análise multivariada

Em análise de regressão logística na qual foram inseridos simultaneamente o valor NT-proBNP da alta (OR = 1,003; IC 95% = 1,0007 – 1,001; $p = 0,009$) e a variação absoluta do NT-proBNP (OR = 1,001; IC 95% = 0,999 – 1,002; $p = 0,17$), o primeiro permaneceu preditor, independentemente de desfechos, enquanto o segundo perdeu significância, indicando que o mais forte determinante é a volemia que precede a alta.

Tabela 1 – Características gerais da amostra estudada

Variáveis (n = 90)	
Dados Clínicos	
Idade (anos) (média e DP)	69 ± 16
Sexo masculino	50 (55%)
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)(média e DP)	150 ± 35
Frequência Cardíaca (bpm) (média e DP)	92 ± 30
Creatinina (mg/dl)(média e DP)	1,2 ± 0,6
Ureia (mg/dl)(média e DP)	60 ± 30
Escore prognóstico	
ADHERE (mediana e IIQ)	- 3 (IQ = - 3,6 a - 2,2)
OPTIMIZE (média e DP)	35 ± 6
Etiologia da IC	
Isquêmica	45 (50%)
Hipertensiva	18 (20%)
Chagásica	3 (3%)
Outras	24 (27%)
Fração de Ejeção do VE*	
< 40%	43 (49%)
> 40%	42 (47%)
Terapêutica hospitalar	
IECA	32 (46%)
BRA	25 (36%)
Beta-bloqueador	50 (71%)
Espironolactona	19 (27%)
Furosemida	90 (100%)
Digital	16 (23%)
Hidralazina	15 (21%)
Nitrato	30 (43%)
Dobutamina	6 (9%)
Nitroglicerina	34 (48%)
Nitroprussiato	6 (9%)
Valores do NT-pro BNP	
Admissão	3947 (IQ = 2370 a 7000)
Variação absoluta	-1533 (IQ = - 3569 a 747)
Alta	1946 (IQ = 1000 a 3781)
Desfechos cardiovasculares em 60 dias	
Combinados(óbitos cardiovasculares e reinternação)	30 (34%)
Óbitos cardiovasculares após a alta	8 (9%)
Reinternação	22 (24%)

VE: Ventrículo esquerdo; IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina; BRA: Bloqueadores dos receptores da Angiotensina II.



Em segundo modelo de regressão logística, testamos o valor preditor do NT-proBNP da alta, independente de variáveis com plausibilidade de influência causal no desfecho. As covariáveis incluídas no modelo foram idade, creatinina e FEVE. Após ajuste, o NT-proBNP da alta (OR = 1,002; IC 95% = 1,001 – 1,003; P = 0,027) e a creatinina (OR = 6,03; IC 95% = 2,63 – 13,8; P = 0,001) permaneceram associados ao desfecho, enquanto idade e FEVE perderam significância estatística (Tabela 2).

Discussão

O presente estudo sugere que a variação da volemia durante a internação é mais importante que o estado volêmico no momento da admissão para a determinação do prognóstico de pacientes com IC agudamente descompensada. De fato, o NT-proBNP que precedeu a alta, resultado da evolução durante a internação, foi o mais forte fator prognóstico.

Tabela 2 – Análise de regressão logística ajustando o valor do NT-proBNP na alta para fatores de risco para eventos combinados (morte e re internamento)

Variáveis	OR (IC95%)	Valor de p
Idade	2,69 (0,94-7,62)	0,85
Creatinina	6,03 (2,63-13,8)	0,001
Fração de ejeção VE*	1,005 (0,956-1,056)	0,72
NT-proBNP na alta	1,002 (1,001-1,003)	0,02

Diferindo de estudos de metodologia cega, no presente trabalho em que a equipe médica conhecia os valores do NT-proBNP, o grau de descompensação no momento da admissão não mostrou associação com os desfechos analisados. A forte correlação entre o valor do NT-proBNP da admissão e sua queda sugere a possibilidade de o resultado do NT-proBNP ter motivado uma maior agressividade de tratamento, resultando em maior redução da volemia. Além disso, é possível que pacientes mais hipervolêmicos sejam mais bem responsivos à terapia diurética, independentemente das doses utilizadas.

Nossos resultados são semelhantes aos de O'Brien et al.,⁸ que realizaram um estudo não cego, o qual demonstrou que o valor do NT-proBNP da alta, em detrimento do valor da admissão, atua como fator preditor de eventos adversos após insuficiência ventricular esquerda aguda. Uma recente revisão sistemática sugere ser esta uma área pouco explorada por estudos de alta qualidade metodológica, enfatizando a importância de nosso trabalho.⁹

Outro fator preditor de eventos cardiovasculares, em nossa análise, foi a creatinina sérica da admissão, como já demonstrado em outros trabalhos.¹⁰ Alterações da taxa de filtração renal são, reconhecidamente, marcadores prognósticos em pacientes com IC. Mecanismos que justifiquem esse achado são múltiplos e não completamente elucidados, uma vez que parte desses pacientes já apresenta lesão preexistente. Outro mecanismo é a síndrome cardiorenal tipo I, a lesão renal aguda secundária à descompensação da IC.

Como limitações, este foi um estudo realizado em um único centro, em um hospital terciário, e esses resultados não devem ser generalizados. Para uma melhor análise, um teste de interação deveria ter sido feito entre pacientes com FEVE reduzida e o NT-proBNP, porém o tamanho amostral não permitiu essa análise. Além disso, a creatinina da alta e a sua variação durante o internamento também deveriam ter sido analisadas

para melhor avaliação do comportamento dessa variável, assim como foi feito com o NT-proBNP.

Do ponto de vista clínico, o presente estudo sugere que o tratamento deva ser direcionado para a otimização da volemia antes da alta. Isso pode ser realizado pela avaliação do balanço hídrico acumulado, variação do peso e ainda complementado por dados radiológicos. Por outro lado, é possível que o NT-proBNP seja um importante marcador da adequação do controle volêmico antes da alta, dada a sua objetividade, visto que há limitações no exame clínico para avaliar congestão subclínica.

Conclusão

Diferente do grau de descompensação que motivou a internação, o estado volêmico, conforme avaliado pelo nível plasmático do NT-proBNP após compensação da insuficiência cardíaca se associa a eventos recorrentes. Esse achado sugere que independente da gravidade inicial, é a resposta ao tratamento durante o internamento que determinou a vulnerabilidade do paciente para nova descompensação em 60 dias. Essa hipótese deve ser confirmada por ensaios clínicos randomizados que testem, na prática, a utilização de NT-proBNP durante a internação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Magalhães J., Soares F., Correia L. Obtenção de dados: Magalhães J. Análise e interpretação dos dados: Soares F. Análise estatística: Soares F. Redação do manuscrito: Noya M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Noya M. Supervisão / como investigador principal: Niemann G., Andrade L.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-e146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998. Erratum in: *Circulation*. 2010;122(1):e10.
- Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1667-71. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.046.
- Maeder MT, Mariani JA, Kaye DM. Hemodynamic determinants of myocardial B-type natriuretic peptide release: relative contributions of systolic and diastolic wall stress. *Hypertension*. 2010;56(4):682-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156547.
- Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004;109(20):2432-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000127882.58426.7A
- Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, Van Pol PE, Schroeder-Tanka JM, et al. Rationale and design of PRIMA II: a multicenter, randomized clinical trial to study the impact of in-hospital guidance for acute decompensated heart failure treatment by a predefined NT-ProBNP target on the reduction of readmission and mortality rates. *Am Heart J*. 2014;168(1):30-6. doi: 10.1016/j.ahj.2014.04.008.
- Singer AJ, Birkhahn RH, Guss D, Chandra A, Miller CD, Tiffany B, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial (REDHOT II): a randomized controlled trial of the effect of serial B-type natriuretic peptide testing on patient management. *Circ Heart Fail*. 2009;2(4):287-93. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826685.
- O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(4):499-506. PMID: 12921811.
- Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):427-37. PMID: 16549855.
- Klein L, Massie BM, Leimberger JD, O'Connor CM, Piña IL, Adams KF Jr, et al; OPTIME-CHF Investigators. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):25-33. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746933
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*. 2008;34(5):957-62. doi: 10.1007/s00134-008-1017-8.