

Furosemida e risco de lesão renal aguda em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada*

Furosemide and risk of acute renal injury in decompensated heart failure patients

Constança Margarida Sampaio Cruz^{1,2}, Mário de Seixas Rocha², Gyoguevara Sol Queiroz Andrade Patriota³, Gabrielli Tigre Cunha³, Carlos Antonio Guerreiro de Moura⁴, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura^{3,5}

*Recebido do Hospital Santo Antonio, Obras Assistenciais Irmã Dulce, Salvador, BA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Diuréticos têm sido importantes no tratamento da insuficiência cardíaca (IC). Os objetivos deste estudo foram estimar a incidência e os fatores preditores de lesão renal aguda (LRA) em portadores de IC descompensada tratados com diuréticos.

MÉTODO: Estudo prospectivo com 66 portadores de IC descompensada em uso de diuréticos seguidos por um período de 30 dias. LRA foi definida como elevação da creatinina sérica 50% superior à creatinina da admissão.

RESULTADOS: A incidência de LRA foi de 39,4%. Preditores de desenvolvimento de LRA encontrados foram: diagnóstico de IC classe funcional IV, OR = 3,15; IC a 95%: 1,12 - 8,82; dose de furosemida por via venosa, OR = 1,07; IC a 95%: 1,02 - 1,12 e a interação classe funcional IV e dose de furosemida venosa, OR = 1,03; IC a 95%: 1,01 - 1,04. O preditor independente de LRA foi dose de furosemida venosa (OR = 1,09; IC a 95%: 1,01 - 1,17). Dose de furosemida venosa total se correlacionou com a creatinina máxima do internamento ($\rho = 0,69$; $p < 0,01$). O tempo de uso de furosemida venosa apresentou correlação com a creatinina máxima da internação ($\rho = 0,73$; $p < 0,01$).

CONCLUSÃO: A incidência de LRA encontrada foi de 39,4%. Pertencer à classe IV de IC e dose de furosemida venosa associou-se a LRA. Dose de furosemida venosa foi preditora independen-

te para desenvolvimento de LRA, com forte correlação com a creatinina máxima durante a internação, bem como o seu tempo de uso em dias.

Descritores: Diuréticos, Inibidor da enzima conversora da angiotensina, Insuficiência cardíaca, Lesão renal aguda.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Diuretics have been important in the treatment of heart failure (HF). The aims of this study are to estimate the incidence and predictors of acute kidney injury (AKI) in patients with decompensated heart failure treated with diuretics.

METHOD: A prospective study of 66 patients with decompensated HF on diuretic therapy followed by a period of 30 days. AKI has been defined as an increase in serum creatinine over 50% compared to the basal serum creatinine.

RESULTS: The incidence of AKI was 39.4%. Predictors of AKI were: diagnosis of HF class IV, OR = 3.15, 95% CI: 1.12 to 8.82, dose of intravenous furosemide, OR = 1.07, CI 95%: 1.02 to 1.12 and interaction HF class IV/ dose of intravenous furosemide, OR = 1.03, 95% CI: 1.01 to 1.04. Dose of intravenous furosemide was the only independent predictor of AKI in multivariate analysis (OR = 1.09, 95% CI: 1.01 - 1.17). Total intravenous dose of furosemide had correlated with maximum creatinine during follow-up ($\rho = 0.69$, $p < 0.01$). The time of use of intravenous furosemide had correlated with the maximum serum creatinine during hospitalization ($\rho = 0.73$, $p < 0.01$).

CONCLUSION: The incidence of AKI was 39.4%. Class IV HF and dose of intravenous furosemide were associated with AKI. Dose of intravenous furosemide was independent predictor for AKI. Total dose of furosemide and time counted in days of furosemide use had a strong correlation with maximum serum creatinine during hospitalization.

Keywords: Acute kidney injury, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Diuretics, Heart failure.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) têm sido fármacos muito importantes no tratamento da insuficiência cardíaca (IC). Também os inibidores dos receptores da aldosterona também têm sido utilizados para o tratamento da síndrome, muitas vezes de

1. Coordenação de Pesquisa Multidisciplinar, Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil

2. Corpo Permanente da Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil

3. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil

4. Programa de Residência em Clínica Médica do Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil

5. Coordenação do Programa de Residência em Clínica Médica do Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil

Apresentado em 22 de maio de 2012

Aceito para publicação em 10 de setembro de 2012

Endereço para correspondência:

Dra. Constança M. S. Cruz

Rua Plínio Moscoso, 486/502 – Edifício Ilha de Maré – Jardim Apipema

40155-810 Salvador, BA.

E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

maneira associada aos IECA. Dois ensaios clínicos randomizados, RALES¹ (*The Randomized Aldactone Evaluation Study*) e CONSENSUS² (*The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*), demonstraram diminuição importante na morbimortalidade da IC quando tratada com IECA e inibidores da aldosterona.

Apesar do estudo RALES ter demonstrado baixa taxa de hiperpotassemia (2%) em portadores de IC que faziam uso associado de IECA e espironolactona, posteriormente foram relatadas taxas bem mais altas relacionadas ao uso combinado destes fármacos para tratamento da IC. O mais importante fator preditor de hiperpotassemia nestes estudos³⁻¹⁰ foi a ocorrência simultânea de lesão renal aguda (LRA) durante o uso associado de IECA e furosemida para tratamento de IC descompensada. Por esta razão decidiu-se estudar de maneira prospectiva a incidência e os fatores preditores do desenvolvimento de LRA em portadores de IC descompensada tratados com IECA associado à furosemida.

MÉTODO

Para determinar a incidência de LRA em portadores de IC em uso de IECA associado a diuréticos foi conduzido um estudo do tipo observacional de *coorte* prospectivo, onde portadores de IC descompensada foram observados por 30 dias.

Foram incluídos 77 pacientes portadores de IC classe funcional III e IV, de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) internados consecutivamente nas enfermarias de Clínica Médica do Hospital Santo Antonio, no período de 15 de junho a 15 de dezembro de 2010 tratados com IECA (especificamente captopril) e diuréticos (furosemida e espironolactona). Um total de 11 pacientes foi excluído: quatro por terem seus dados incompletos, três por estarem usando concomitantemente aminoglicosídeos, três por terem feito uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e um por não consentir participar do estudo. Permaneceram 66 pacientes para análise final.

Os pacientes foram acompanhados por um período de 30 dias após a data da internação, até o desenvolvimento de LRA, alta, óbito, ou término do período estipulado para observação. Dosagens séricas de creatinina foram feitas por meio do método de Jaffe modificado¹¹, pelo menos três vezes por semana. Caso houvesse elevação da creatinina, uma amostra de sangue independente era colhida para confirmação do resultado.

O desfecho principal ou variável dependente foi o desenvolvimento de LRA definida como elevação da creatinina sérica 50% superior ao valor da creatinina admissional, segundo critérios do RIFLE, categoria "risk"¹².

As variáveis independentes foram: creatinina na admissão e na evolução (3 vezes/semana), idade, gênero, etnia, pressão arterial média (PAM) da admissão e no momento da creatinina máxima durante a internação, etiologia da IC, classe funcional da IC, presença ou não de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), presença ou não de hipertensão arterial sistêmica, dose de IECA, tempo de uso de IECA, uso e dose de espironolactona, dose de furosemida por via venosa, tempo de uso de furosemida venosa, uso e dose de outros fármacos para tratar IC, óbito e causa do óbito, quando apropriado.

Foi utilizado o *software* SPSS versão 17.0 para análise dos dados. Estatística descritiva foi utilizada para estimar a incidência de LRA nestes pacientes.

O teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar proporções, o teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar medianas entre os grupos LRA e não LRA enquanto o teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias daquelas variáveis com distribuição gaussiana.

Correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a associação entre creatinina máxima da internação *versus* dose total de furosemida venosa e tempo de uso de furosemida.

Análise de regressão logística multivariada foi realizada a fim de eliminar possíveis fatores de confusão e estabelecer preditores independentes de LRA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Santo Antonio parecer de nº 20.007/2012. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo sido preservado seu anonimato.

RESULTADOS

As características clínicas, laboratoriais e demográficas dos pacientes estudados encontram-se expostas na tabela 1. As médias de idade foram de 60,69 anos para o grupo com LRA e 56,73 anos para o grupo sem LRA ($p = 0,27$). 65,38% dos pacientes que desenvolveram LRA eram do gênero masculino, *versus* 42,5% no grupo que não desenvolveu LRA ($p = 0,07$). Foi observado 69,23% de afrodescendentes no grupo com LRA *versus* 82,5% no grupo sem LRA ($p = 0,21$).

A média da PAM na admissão encontrada no grupo com LRA foi de $102,2 \pm 11,42$, já no grupo sem LRA a média encontrada foi de $103,4 \pm 11,4$ ($p = 0,66$). As médias da PAM verificadas na ocasião da creatinina máxima foram de $94,38 \pm 0,64$ no grupo com LRA e $94,67 \pm 1,65$ no grupo sem LRA ($p = 0,4$).

Observou-se que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi uma comorbidade frequente tanto no grupo LRA (30,77%), quanto no grupo sem LRA (42,5%), com $p = 0,34$. DM2 foi frequente tanto no grupo LRA (30,77%) como também no grupo sem LRA (32,5%), com $p = 0,88$. A mediana da dose de IECA no grupo com LRA foi de 50 mg/dia *versus* 62,5 mg/dia no grupo sem LRA ($p = 0,35$). A mediana da dose de furosemida venosa no grupo com LRA foi de 60 mg/dia, *versus* 40 mg/dia no grupo sem LRA ($p < 0,01$). Quanto à dose de espironolactona, as medianas foram de 25 mg/dia nos dois grupos ($p = 0,17$).

A incidência de LRA foi de 39,4% em 30 dias de observação. Tais pacientes tiveram que suspender temporariamente o captopril e/ou a furosemida devido à elevação importante de creatinina sérica, e eventualmente necessitaram ser hidratados por via venosa. Os preditores de desenvolvimento de LRA encontrados por meio de regressão logística univariada foram: diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva classe funcional IV, segundo os critérios da NYHA (OR = 3,15; IC a 95%: 1,12 - 8,82), dose média diária de furosemida venosa (OR = 1,07; IC a 95%: 1,02 - 1,12) e a interação classe funcional IV e dose total de furosemida venosa (OR = 1,03; IC a 95%: 1,01 - 1,04). O preditor independente de desenvolvimento de LRA identificado através de análise de regressão

logística multivariada foi a dose mediana total de furosemida (OR = 1,09; IC a 95%: 1,01 – 1,17).

Dose total de furosemida venosa se correlacionou positivamente com a creatinina máxima da internação (Correlação de Spearman, com rho = 0,69; p < 0,01), como demonstrado no gráfico

co 1. Tempo de uso de furosemida venosa também apresentou correlação diretamente proporcional com a creatinina máxima da internação (Correlação de Spearman, rho = 0,73; p < 0,01), representado no gráfico 2.

No período de acompanhamento foram observados três óbitos,

Tabela 1 – Características clínico-demográficas de portadores de insuficiência cardíaca congestiva descompensada tratada com inibidor da enzima de conversão da angiotensina e diuréticos na admissão de acordo com desenvolvimento ou não de lesão renal aguda (n = 66).

Variáveis #	Grupo com LRA n = 26	Grupo sem LRA n = 40	Valor de p *
Sexo			
Masculino	65,38% (n=17)	42,5% (n=17)	p=0,07
Feminino	34,61% (n=9)	57,5% (n=23)	
Idade	60,69 ± 10,71	56,73 ± 16,27	p=0,27
Etnia			
Afrodescendentes	69,23% (n=18)	82,5% (n=33)	p=0,21
Não Afrodescendentes	30,77% (n=8)	42,5% (n=7)	
PAM na admissão	102,2 ± 11,42	103,4 ± 11,4	p=0,66
PAM na creatinina máxima	94,38 ± 0,64	94,67 ± 1,65	p = 0,4
Diabetes			
Diabético	30,77% (n=8)	32,5% (n=18)	p=0,88
Não diabético	69,23% (n=18)	67,5% (n=27)	
Etiologia da ICC			
Chagásica	53,84% (n=14)	47,5% (n=19)	p=0,22
Isquêmica	11,54% (n=3)	25% (n=10)	
Hipertensiva	15,38% (n=4)	7,5% (n=3)	
Valvopatia	0%(n=0)	10% (n=4)	
Outras	19,24% (n=5)	10% (n=4)	
Classe Funcional			p=0,03
III	34,62% (n=9)	62,5% (n=25)	
IV	65,38% (n=17)	37,5% (n=15)	
Creatinina na admissão (mg/dL)	0,97 ± 0,10	0,98 ± 0,12	p=0,82
Dose de IECA (mg/dia)	50 (25-75)	62,5 (40,62-75)	p=0,35
Dose de furosemida venosa (mg/dia)	60 (40-60)	40 (40-60)	p<0,01
Dose de espironolactona (mg/dia)	25 (25-25)	25 (25-25)	p=0,17
Dose de digoxina (mg/dia)	0,25 (0,25-0,25)	0,25(0,25-0,25)	p=0,4

PAM = pressão arterial média; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina. #Variáveis qualitativas apresentadas como percentagens válidas (número absoluto) e as quantitativas em médias ± desvio-padrão. *Teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar proporções; teste t de Student para comparar médias.

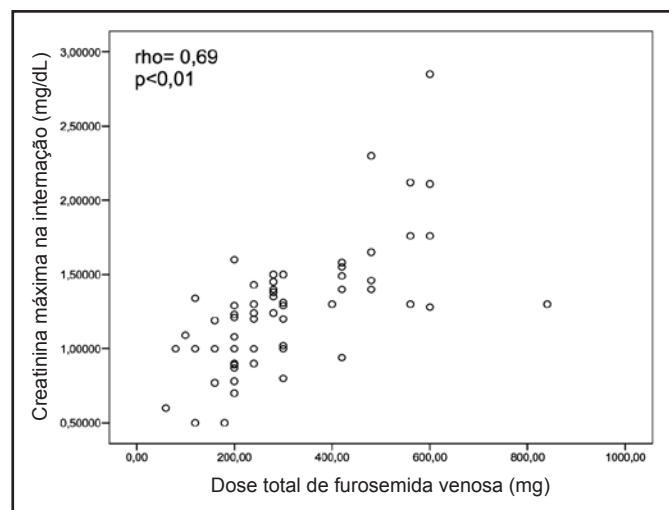


Gráfico 1 – Correlação de Spearman entre a dose total de furosemida venosa utilizada e a creatinina máxima da internação.

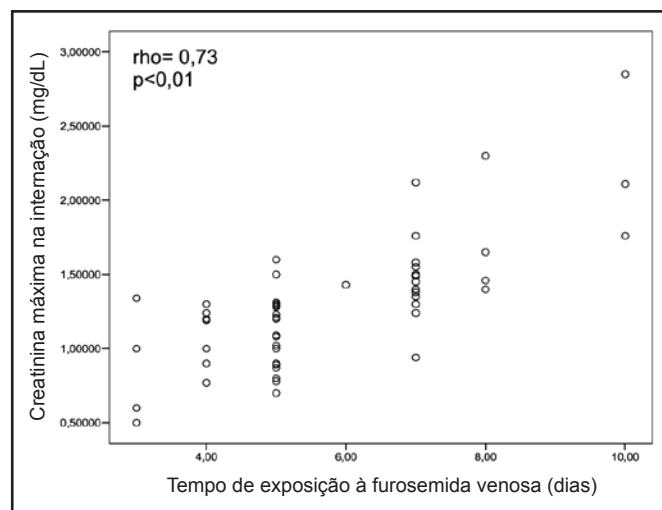


Gráfico 2 – Correlação de Spearman entre o tempo de uso de furosemida venosa e a creatinina máxima da internação.

sendo dois por choque séptico e um por choque cardiogênico. Apenas um desses pacientes desenvolveu LRA.

Os 26 casos de LRA encontram-se descritos na tabela 2 com respectivas doses e tempo de uso de furosemida venosa e IECA, bem como classe funcional e etiologia da IC, PAM na admissão e no momento da creatinina máxima durante a internação, creatinina sérica da admissão, após uso de IECA/furosemida e após a suspensão de um ou dos dois fármacos.

DISCUSSÃO

A incidência de LRA em portadores de IC classe funcional III e IV, segundo os critérios da NYHA, submetidos a tratamento com IECA e furosemida foram de 39,4%. Esse resultado está de acordo com diversos estudos publicados, especialmente quando adotado o mesmo critério de definição que o presente estudo: elevação de creatinina sérica em mais de 50% em relação à creatinina da admissão⁸⁻¹⁰.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais dos 26 pacientes (P) que desenvolveram lesão renal aguda após a introdução de inibidor de conversão da angiotensina e furosemida para tratamento de insuficiência cardíaca descompensada.

P	Etiologia da IC	Classe funcional IV	PAM da admissão †	‡ PAM na creatinina máxima	Dose de IECA* mg/dia	Dose de furosemida venosa* mg/dia	Dias de uso de furosemida venosa	Dias de uso de IECA	Creat #	Creat §	Creat †
1	Hipertensiva	Sim	94	95	25	40	5	15	1,01	1,6	1,18
2	Doença de Chagas	Não	95	93	25	40	3	30	0,61	1,3	1,10
3	Isquêmica	Não	110	94	50	120	7	7	1,0	2,12	1,12
4	Hipertensiva	Sim	118	94	75	60	5	5	0,8	1,58	1,14
5	Doença de Chagas	Não	96	94	100	60	4	4	0,92	1,5	1,11
6	Doença de Chagas	Sim	118	95	100	80	7	7	0,72	1,3	1,22
7	Miocardiolpatia Dilatada alcoólica	Sim	95	94	75	80	7	7	0,8	1,4	1,20
8	Isquêmica	Sim	95	95	100	60	8	8	0,75	1,4	1,18
9	Miocardiolpatia Dilatada idiopática	Não	97	95	100	40	7	7	0,62	1,3	1,14
10	Doença de Chagas	Sim	117	93	12,5	120	5	30	0,81	1,4	1,10
11	Hipertensiva	Sim	97	94	25	60	7	7	1,0	1,76	1,12
12	Hipertensiva	Não	95	95	75	60	7	7	0,8	1,49	1,21
13	Doença de Chagas	Sim	94	95	25	40	7	12	0,81	2,3	1,18
14	Doença de Chagas	Não	95	95	75	80	7	12	1,11	2,85	1,14
15	Doença de Chagas	Sim	94	95	25	60	8	30	0,82	1,76	1,18
16	Doença de Chagas	Sim	95	94	50	60	7	7	1,15	2,44	1,22
17	Doença de Chagas	Sim	124	95	12,5	40	7	30	1,0	1,51	1,04
18	Isquêmica	Não	122	94	100	60	8	8	1,05	2,42	1,18
19	Miocardiolpatia dilatada alcoólica	Sim	94	95	75	80	7	7	1,0	1,9	1,24
20	Doença de Chagas	Sim	94	95	50	60	7	7	1,01	2,03	1,18
21	Doença de Chagas	Não	95	94	25	40	7	30	0,43	1,21	1,17
22	Doença de Chagas	Sim	95	94	50	60	8	8	1,11	2,55	1,25
23	Doença de Chagas	Não	93	95	25	40	7	30	1,02	1,75	1,18
24	Doença de Chagas	Sim	119	94	38	60	10	10	0,46	1,33	1,42
25	Miocardiolpatia dilatada idiopática	Sim	95	94	50	60	10	10	0,43	1,26	1,24
26	Miocardiolpatia dilatada idiopática	Sim	121	94	75	60	10	10	1,04	2,00	1,24

‡ PAM- Pressão arterial média em mmHg; *Dose de captopril e furosemida venosa ao desenvolvimento de LRA; # Creatinina na admissão; § Creatinina máxima em uso de furosemida venosa na internação; † Creatinina após suspensão de furosemida venosa e/ou IECA.

Tabela 3 – Fatores preditores de desenvolvimento de Lesão Renal Aguda (LRA) em portadores de insuficiência cardíaca congestiva descompensada, tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina e furosemida (N = 66).

Variáveis	Odds ratio	IC a 95%	Odds ratio Ajustado	IC a 95%
Pertencer a classe funcional IV	3,15	1,12 a 8,82	0,96	0,88 a 1,05
Gênero masculino	2,56	0,92 a 7,10	2,36	0,68 a 0,16
Dose total de furosemida venosa	1,07	1,02 a 1,12	1,09	1,01 a 1,17
Classe funcional IV e dose total de furosemida venosa #	1,03	1,01 a 1,04	0,96	0,88 a 1,05

Interação entre classe funcional IV e dose total de furosemida.

Doses medianas totais mais elevadas de furosemida venosa foram observadas no grupo que desenvolveu LRA, ao passo que doses de captopril não diferiram entre os dois grupos. A idade entre os grupos com e sem LRA foi semelhante, porém as médias de idade encontradas neste estudo são inferiores às descritas em estudos americanos e europeus^{2,12}. Isto se deve provavelmente ao fato de que no atual estudo a principal causa de IC foi miocardiopatia chagásica crônica, que habitualmente acomete uma parcela mais jovem da população. Uma maior percentagem de portadores de IC classe funcional IV desenvolveu LRA quando comparados àqueles portadores de IC classe funcional III (Tabela 1).

Os preditores de desenvolvimento de LRA em portadores de IC tratados com IECA já descritos na literatura são: idade avançada; diagnóstico de IC classe funcional IV, segundo os critérios do NYHA; baixa fração de ejeção de ventrículo esquerdo; insuficiência renal crônica prévia, excesso de diuréticos e hipotensão^{2,5}.

A dose mediana total de furosemida permaneceu como única variável preditora independente para desenvolvimento de LRA na análise de regressão logística multivariada, como observado na tabela 3. Corroborando tal achado, a dose total de furosemida venosa teve substancial correlação com a creatinina máxima da internação e esta apresentou forte correlação com o tempo, em dias, de uso de furosemida por via venosa.

O tônus vascular intrarrenal depende do equilíbrio entre os sistemas vasoconstritores (retentores de sal): eixo simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina; e sistemas vasodilatadores (excretors de sal): prostaglandinas vasodilatadoras, peptídeo natriurético atrial, cininas e óxido nítrico. Reduções do volume sanguíneo efetivo da artéria renal, como a que ocorre na descompensação da IC, levam à estimulação simpática e produção de angiotensina II, com vasoconstrição preferencial no córtex renal, resultando em redistribuição do fluxo sanguíneo renal em favor da medula vulnerável^{13,14}.

Algumas explicações podem ser levantadas para a presença do efeito deletério da furosemida na função renal de pacientes com IC descompensada: a) redução na pré-carga com consequente vasoconstrição renal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático (esta redução na pré-carga ocorre não só pelo débito urinário aumentado, mas também por venodilatação mediada por prostaglandinas induzidas pela furosemida)^{15,16}; b) Dobrowolski e col.¹⁶ demonstraram diminuição acentuada no fluxo sanguíneo medular renal, comparativamente ao fluxo sanguíneo cortical, após a administração de furosemida. O efeito diferencial da furosemida sobre o fluxo sanguíneo intrarrenal, privilegiando a área cortical em detrimento da medular, pode aumentar o risco de isquemia intramedular, favorecendo o desenvolvimento de necrose tubular aguda (NTA)¹⁷.

Finalmente, muitos estudos apontam para um pior prognóstico de indivíduos portadores de IC que desenvolvem concomitantemente insuficiência renal, de maneira que esforços devem ser empreendidos para se evitar qualquer lesão renal adicional durante a compensação clínica desses pacientes¹⁸.

O pequeno “n” amostral não permite um poder estatístico, o que constitui em limitação do estudo, uma vez que associações verdadeiras podem não ter sido demonstradas. Outra limitação do estudo é a de não ter sido possível a realização de ecocardiogra-

grama em grande parte dos pacientes, impossibilitando o conhecimento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo desses indivíduos.

As mais recentes recomendações do *Heart Failure Society of America*¹⁹ indicam diuréticos de alça apenas em “doses necessárias” para produzir taxa de diurese suficiente a fim de atingir ótimo *status* de volume”. Nota-se que esses “*guidelines*” têm alto nível de recomendação, mas baixo nível de evidência (nível C, baseado apenas em opiniões de *experts*). Por outro lado, as atuais diretrizes do *American College of Cardiology* e *American Heart Association* não fazem referência ao tratamento da IC descompensada agudamente. A determinação da dose de diurético de alça que melhor equilibra a relação entre segurança e eficácia no tratamento da IC descompensada agudamente ainda não está definida²⁰.

Novos ensaios clínicos randomizados são necessários para investigar melhor a relação entre a dose e o tempo de uso de furosemida venosa nesses pacientes, visando reduzir a ocorrência de LRA e consequentemente diminuindo as taxas de morbimortalidade relacionados à mesma.

CONCLUSÃO

1. A incidência de LRA em portadores de IC descompensada submetidos a tratamento com captopril e furosemida foi de 39,4%.
2. Pertencer à classe funcional IV de IC (segundo os critérios do NYHA) e dose total utilizada de furosemida venosa associou-se a LRA.
3. Dose total de furosemida venosa foi a única preditora independente para desenvolvimento de LRA.
4. Dose total de furosemida venosa apresentou uma correlação diretamente proporcional à creatinina máxima durante a internação.
5. Tempo de uso de furosemida venosa apresentou, também, correlação diretamente proporcional à creatinina máxima da internação.

REFERÊNCIAS

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldacton Evaluation Study Investigators). *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
2. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol*. 1992;70(4):479-87.
3. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, et al. Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(2):100-4.
4. Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? *J Am Ger Soc*. 2002;50(7):1297-300.
5. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballerman BJ, et al. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Circulation*. 2001;104(16):1985-91.
6. Shlipack MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Inter Med*. 2003;138(11):917-24.
7. Sica DA, Gehr TW, Yancy C. Hyperkalemia, congestive heart failure, and aldosterone receptor antagonism. *Congest Heart Fail*. 2003;9(4):224-9.

8. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, et al. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ*. 2003;327(7424):1141-2.
9. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of New Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):211-4.
10. Cruz CS, Cruz AA, Marcilio de Souza CA. Hyperkalemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(9):1814-9.
11. Helger R, Rindfrey H, Hilgenfeldt J. Direct estimation of creatinine in serum and urine without deproteinization using modified Jaffe method. *Z Klin Chem Klin Biochem*. 1974;12(7):344-9.
12. Bellomo R, Ronco C. The ADQI workgroup et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-R212.
13. Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology*. 1994;84S(2):115-23.
14. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation*. 1997;96(6):1847-52.
15. Dobrowolski L, Badzyska B, Sadowski J. Differential effect of furosemide on renal medullary and cortical blood flow in the anaesthetized rat. *Exp Physiol*. 2000;85(6):783-9.
16. Dobrowolski L, Badzyska B, Grzelec-Mojzesowicz M, et al. Renal vascular effects of furosemide in the rat: influence of salt loading and the role of angiotensin II. *Exp Physiol*. 2001;86(5):611-6.
17. Castrop H, Vitzthum H, Schumacher K, et al. Low tonicity mediates a down regulation of cyclooxygenase-1 expression by furosemide in the rat renal papilla. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1136-44.
18. Forman DE, Butler 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(1):61-7.
19. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JM, et al. HFSA 2006. Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2006;12:1-119.
20. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:1825-52.