

Diuréticos Melhoram a Capacidade Funcional em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva

Francesca Tadeu Eterno, Múcio Tavares de Oliveira Jr, Antonio Carlos Pereira Barretto

São Paulo, SP

Objetivo - Quantificar a influência do diurético na capacidade funcional em portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada, através do teste de caminhada.

Métodos - Estudamos 10 pacientes internados, com idade média de 47 anos, sendo cinco do sexo masculino, com ICC descompensada, em classe funcional III e IV (NYHA), submetidos ao teste de caminhada de 6 e 9min na admissão e alta. Foram obtidos registros na admissão e alta, do peso, do ecocardiograma, sódio, potássio, uréia, creatinina séricos, hematócrito e hemoglobina. O tratamento instituído foi o aumento da dose prévia de furosemida EV e/ou VO, associado ou não a diurético tiazídico, tendo sido mantidas as doses prévias de digital, captopril ou da associação de nitrato e hidralazina.

Resultados - O período de compensação variou entre 4 a 30 dias (média $8,7 \pm 7,8$ dias). Ao ecocardiograma bidimensional apresentaram diâmetro do ventrículo esquerdo que variou de 47 a 81mm e a fração de ejeção de 0,26 a 0,74. A distância caminhada em 6min passou de $193,4 \pm 71,5m$ para $341,8 \pm 67,7m$ ($p < 0,00002$) e em 9min passou de $268,1 \pm 119,6m$ para $518,0 \pm 114,8m$ ($p < 0,00005$). Não houve diferença estatística entre os valores, na admissão e alta, do hematócrito, hemoglobina, uréia, creatinina e sódio. O potássio sérico médio à admissão era de $4,0 \pm 0,91mEq/l$ e na alta $4,69 \pm 1,00mEq/l$ ($p = 0,01$) e o peso dos pacientes na admissão e na alta foi de $58,9 \pm 6,42kg$ para $52,9 \pm 5,31kg$, respectivamente ($p < 0,0006$).

Conclusão - A compensação da ICC com o uso de diurético induziu a uma melhora importante, a curto prazo, da capacidade física dos pacientes, demonstrada pelo aumento da distância caminhada em 6 e 9min. O diurético melhorou significativamente o desempenho físico.

Palavras-chaves: insuficiência cardíaca, diuréticos, teste de caminhada

Diuretics Improve Functional Capacity in Patients with Congestive Heart Failure

Purpose - The 6-9 minute walking test was used in this study to evaluate the impact of these drugs on functional capacity of patients admitted to the Hospital because of Heart Failure (CHF).

Methods - Ten patients (5 males and 5 females) with mean age of 47 years and NYHA CHF functional class III or IV underwent a 6-9 minute walking test at admission and on the day of discharge from the Hospital. The following parameters were evaluated both at admission and discharge: body weight, echocardiography-derived LV dimensions and function, plasmatic levels of sodium, potassium, BUN, creatinine, hemoglobin and hematocrit. Treatment consisted of increasing outpatient dose of furosemide (IV and/or PO) plus the association of thiazide if necessary. The previous dose regimen of digitalis, ACE inhibitors or the association nitrate and hydralazine was kept unchanged.

Results - Time to compensation of CHF varied from 4 to 30 days (mean 8.7 ± 7.8 days). LV end diastolic dimension varied from 47 to 81mm. LV EF spanned from 0.26 to 0.74. The 6min walking distance improved from $193.4 \pm 71.5m$ to $341.8 \pm 67.7m$ ($p < 0.00002$) and the 9min walking distance from $268.1 \pm 119.6m$ to $518.0 \pm 114.8m$ ($p < 0.00005$). Hemoglobin, hematocrit, BUN, creatinine and sodium levels were unchanged from admission to discharge, whereas plasma potassium level increased from $4.0 \pm 0.91mEq/l$ to $4.69 \pm 1.00mEq/l$ ($p = 0.01$), and body weight was reduced from $58.9 \pm 6.42kg$ to $52.9 \pm 5.31kg$ ($p < 0.0006$).

Conclusion - Compensating CHF with diuretics leads to a significant improvement in physical capacity. This benefit is already evident in the in-hospital phase.

Key-words: heart failure, diuretics, six minute walk test

Arq Bras Cardiol, volume 70 (nº 5), 315-320, 1998

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas e Hospital Auxiliar de Cotoxó - FMUSP, São Paulo

Correspondência: Francesca Tadeu Eterno - Incor - Divisão de Cardiologia Social - Av. Dr. Éneas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP

Aceito em 24/7/96

A insuficiência cardíaca (IC), apesar dos avanços tecnológicos e terapêuticos, vem tendo sua prevalência aumentada em todo mundo. De acordo com os dados do Sistema Único de Saúde a IC é a maior causa de internação,

dentre as doenças cardiológicas no Brasil ¹. É uma doença muito limitante, impondo aos seus portadores importante diminuição da capacidade física e deterioração de sua qualidade de vida ², determinadas principalmente pela congestão pulmonar e pelo edema periférico.

No tratamento sintomático desta síndrome são amplamente utilizados os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), digitálicos, hidralazina, nitratos e os diuréticos, sendo estes últimos fundamentais para o controle da retenção hidrossalina ³.

Os diuréticos têm sido objeto de poucos estudos e, portanto, desconhecemos se têm real importância na melhoria da capacidade funcional, da qualidade de vida ou na sobrevida dos portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

A avaliação da capacidade funcional, determinada pela NYHA representa uma quantificação subjetiva do desempenho físico do paciente. É preocupação de muitos pesquisadores diminuir a interferência desta subjetividade, e empregando-se testes de esforço (tempo caminhado) e o teste de caminhada de 6min (distância caminhada), para a análise da capacidade funcional ^{4,5}.

Na aferição da capacidade funcional, o teste de caminhada é melhor aceito e melhor realizado pelos pacientes, que controlam a velocidade e a distância caminhada. Estudos sobre este teste mostram que a distância percorrida tem boa correlação com análise de qualidade de vida, mortalidade, e é um importante preditor de eventos nos cardiopatas ⁶⁻⁸.

Neste estudo procuramos verificar, prospectivamente, a influência do diurético na melhora funcional de portadores de ICC descompensada, através do teste de caminhada.

Métodos

O estudo foi realizado no INCOR, na enfermaria do Hospital Auxiliar de Cotoxó (SP). Foram estudados, prospectivamente, 10 pacientes, com ICC descompensada, em CF III e IV, todos ou com dilatação ventricular, diâmetro ventricular esquerdo >60mm ou redução da fração de ejeção (FE) (<0,60), sendo cinco do sexo masculino e cinco do feminino, com idades variando entre 36 a 66 (média 47,2) anos. A etiologia do comprometimento miocárdico foi em cinco,

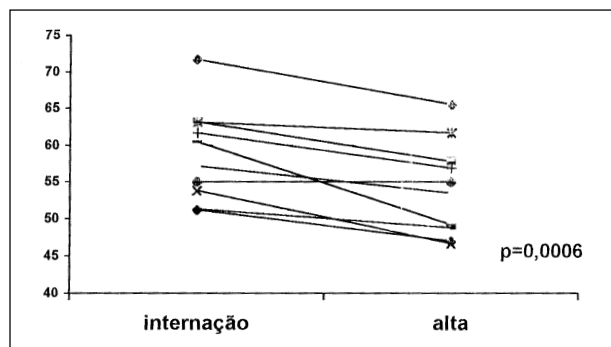


Fig. 1 - Gráfico mostrando a redução do peso (kg) obtida com o aumento na dosagem de diuréticos.

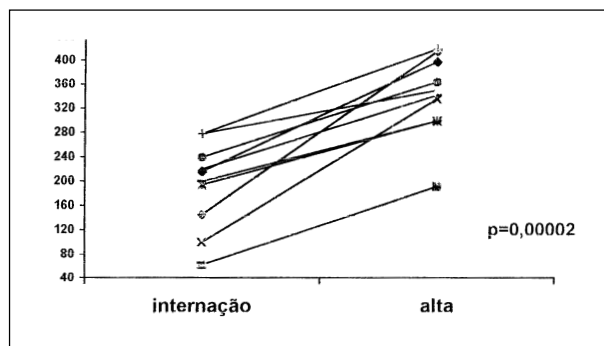


Fig. 2 - Gráfico mostrando o aumento da distância (metros) caminhada observada no teste de caminhada em 6min com a compensação dos pacientes.

doença de Chagas, em dois, miocardiopatia isquêmica, em dois, cardiomiopatia idiopática e, em um, a IC foi secundária a comprometimento valvar.

Foram critérios de exclusão doenças ou situações clínicas reversíveis que pudessem influenciar a capacidade de caminhada: doença pulmonar, tromboembolismo pulmonar, hipertensão pulmonar, vasculopatia periférica, osteomiopatia, infarto do miocárdio recente (até 6 meses), infecção aguda, neuropatia, diabetes mellitus, insuficiência renal (creatinina >2,6), <21 anos.

Todos os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico e completaram a avaliação, medidas do peso, sódio, potássio, uréia e creatinina séricos e hematócrito e hemoglobina no primeiro e ultimo dias de internação. Todos foram submetidos a estudo ecocardiográfico para caracterizar e avaliar o comprometimento miocárdico. Neste estudo, valorizaram-se a FE e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (VE).

Os 10 pacientes na internação apresentavam-se edemaciados, com sinais de congestão pulmonar (estertores de base) e congestão hepática (hepatomegalia). O peso do paciente e sua variação com a compensação foi a variável considerada mais importante para caracterizar a magnitude da retenção hídrica.

Todos os pacientes foram submetidos ao teste de caminhada de 6 e 9min, realizado sob supervisão de um médico, em uma pista plana de 50m com intervalos demarcados ao longo de todo o percurso. Os pacientes foram informados do objetivo e metodologia deste teste, como também orientados na necessidade de pausa no decorrer do percurso, se

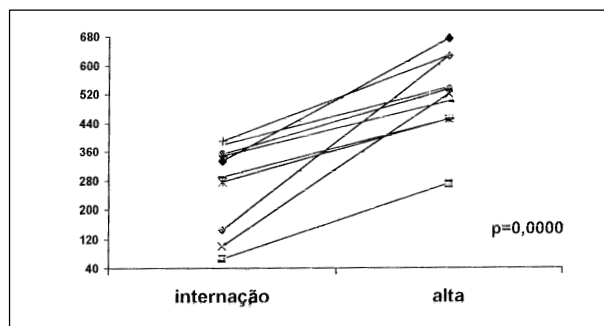


Fig. 3 - Gráfico mostrando o aumento da distância (metros) caminhada observada no teste de caminhada em 9min com a compensação dos pacientes.

Tabela I- Dados de identificação do ecocardiograma e peso inicial							
Paciente	Sexo	Idade	Etiologia	DDVE	AE	FEVE	Peso inicial
1	M	39	Chagásica	69	57	0,31	51,2
2	M	59	Isquêmica	66	53	0,35	63,2
3	M	37	Chagásica	78	54	0,27	53,8
4	M	49	Idiopática	81	47	0,26	63,1
5	F	66	Isquêmica	68	50	0,43	57,2
6	F	63	Chagásica	68	50	0,43	55,0
7	M	36	Chagásica	69	45	0,31	61,7
8	F	40	Chagásica	70	43	0,40	51,3
9	F	44	Valvular	70	43	0,74	60,5
10	F	39	Hipertensiva	60	40	0,60	71,7
Mínima		36		47	40	0,26	51,2
Máxima		66		81	59	0,74	71,7
Média		47,20		67,33	50,56	0,41	58,87
DP		11,41		9,85	5,98	0,16	6,42

Idade em anos; DDVE- diâmetro do ventrículo esquerdo em mm; AE- diâmetro do átrio esquerdo em mm; FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; peso inicial em kg.

necessária, e na permanência no local até a melhora do cansaço e, quando possível, o reinício da caminhada.

A terapêutica para a compensação cardíaca constituiu no aumento da dose de diuréticos (endovenoso ou via oral) para a redução do estado congestivo (edema, congestão visceral e pulmonar). Durante todo o estudo, mantiveram-se as doses de digital e vasodilatadores (captopril ou da associação de hidralazina e nitratos) já adotadas pelo paciente, previamente.

Empregou-se o teste t para verificar se as variáveis diferiam nas duas fases do estudo, considerando-se nível de significância $p < 0,05$.

Resultados

O período de compensação variou de 4 a 30 dias (média $8,7 \pm 7,8$). Os sinais e sintomas: dispnéia, ascite,

edema de membros inferiores, congestão pulmonar e hepática mostraram redução importante durante o estudo e, ao seu término, nenhum paciente persistiu com congestão ou edema.

O esquema empregado diferiu conforme a resposta de cada paciente. Para a compensação dos pacientes, foram utilizados diurético endovenoso (furosemida) 40mg, duas vezes ao dia em dois pacientes, tiazídico (hidroclorotiazida) uma vez ao dia associado a furosemida endovenoso 120mg a 160mg, em quatro pacientes, tiazídico duas vezes ao dia associado a furosemida 80mg ao dia em um paciente e tiazídico uma vez ao dia associado a furosemida endovenosa 80mg ao dia em três pacientes.

Avaliação ecocardiográfica (tab. I) mostrou que o diâmetro do VE variou de 47 a 81 (média $67,3 \pm 9,3$)mm e a FE 0,26 a 0,74 (média $0,41 \pm 0,16$).

O peso inicial e após compensação são apresentados na tabela II. O peso dos pacientes na admissão (Fig. 1) variou de 51,2 a 71,7 (média $58,9 \pm 6,42$)kg e, após a compensação, de 46,7 a 65,5 (média $52,9 \pm 5,31$)kg, havendo redução significativa do peso com o tratamento ($p < 0,0006$).

As distâncias caminhadas por cada paciente na internação e após compensação encontram-se na tabela II. A distância média caminhada no 1º dia de internação foi de $193,4 \pm 71,5$ m em 6min e $268,1 \pm 119,6$ m em 9min. Após compensação, os pacientes andaram $341,8 \pm 67,7$ m (fig. 2) e $518,0 \pm 114,8$ m (fig. 3), respectivamente, em 6 e 9m, distâncias significativamente maiores em relação ao período pré compensação ($p < 0,00002$ e $p < 0,00005$).

Os dados dos exames laboratoriais encontram-se na tabela III, onde se observa que na internação os valores de sódio, potássio, hemoglobina e hematócrito estavam dentro dos limites da normalidade e os níveis de uréia e creatinina discretamente elevados. Com o aumento dos diuréticos observaram-se aumento dos níveis de uréia e creatinina e redução dos de sódio e hematócrito, entretanto estas diferenças não atingiram nível de significância. A exceção foi o potássio que passou de $4,0 \pm 0,91$ na admissão para $4,69 \pm 1,00$ na alta hospitalar ($p = 0,01$).

Tabela II - Peso inicial e final, distância caminhada aos 6 e 9min						
Paciente	Admissão			Alta		
	Peso	6min	9min	Peso	6min	9min
1	51,2	216	334	47,0	398	672
2	63,2	62	67	57,8	192	270
3	53,8	100	100	46,7	336	520
4	63,1	194	276	61,7	300	448
5	57,2	278	378	53,5	350	538
6	55,0	240	352	55,0	364	534
7	61,7	278	390	56,9	420	626
8	51,3	220	348	48,8	342	498
9	60,5	200	290	49,2	300	450
10	71,7	146	146	65,5	416	624
Mínima	51,2	62	67	46,7	192	270
Máxima	71,7	278	390	61,7	420	672
Média	58,87	193,40	268,10	52,96	341,80	518,00
DP	6,42	71,48	119,65	5,31	67,75	114,84
Teste T (1t)				0,0006	0,0002	0,00005
Teste T (2t)				0,0012	0,00004	0,00010

Peso em kg; 6min- distância caminhada em 6min (metros); 9min- distância caminhada em 9min (metros).

Tabela III - Dados dos exames laboratoriais, antes e após a compensação

	Admissão						Compensação					
	NA	K	U	C	Hb	Ht	NA	K	U	C	Hb	Ht
1	139	4,4	69	1,5	17,1	53	123	6,0	227	2,9	16,2	50
2	140	4,1	66	1,5	15,4	47	133	5,1	92	1,8	13,0	40
3	137	3,9	84	1,7	14,3	46	132	4,1	69	1,2	13,2	41
4	137	3,9	55	1,5	14,4	45	136	4,4	46	1,5	13,4	41
5	140	3,5	38	1,2	14,6	47	140	4,2	27	1,6	11,6	37
6	130	5,1	40	1,8	13,7	43	137	4,4	85	1,7	13,6	41
7	135	3,0	62	1,3	13,7	42	133	4,1	80	1,3	14,3	42
8	141	3,4	48	1,2	14,2	44	141	3,4	48	1,2	14,2	44
9	134	5,8	119	2,6	9,4	30	125	6,5	202	2,8	13,3	40
10	135	2,9	48	0,9	11,2	37	138	3,4	49	1,1	11,4	38
Mínima	130	2,9	38	0,9	9,4	30	123	3,4	27	1,2	11,6	37
Máxima	141	5,8	119	2,6	17,1	53	141	6,5	227	2,9	16,2	50
Média	136,80	4,00	62,90	1,52	13,80	43,40	133,33	4,69	97,33	1,78	13,64	41,78
DP	3,39	0,91	24,25	0,46	2,13	6,24	6,14	1,00	69,88	0,64	1,24	3,60
Teste T (1t)							0,0902	0,0106	0,0594	0,1270	0,2698	0,1365
Teste T (2t)							0,1804	0,0213	0,1189	0,2541	0,5395	0,2729

Na- sódio; K- potássio; U- uréia; C- creatinina (séricos em meq/L).

Discussão

Nos últimos anos, tivemos agregado ao nosso armamentário terapêutico inúmeras drogas, muitas delas de utilidade indiscutível para o tratamento da IC. Análise crítica dos estudos sobre tratamento da IC permite concluir que pelas evidências atuais os pacientes sintomáticos devem ser medicados com digital, diuréticos e IECA³.

Apesar das novas descobertas, diuréticos e digitálicos continuam sendo prescritos para a grande maioria dos pacientes. O objetivo da terapia diurética é a mobilização do edema de tal modo que o líquido extracelular seja restaurado ao normal, melhorando, assim, a sintomatologia e conseqüentemente a capacidade funcional. O recém publicado estudo DIG⁹ diminuiu as dúvidas sobre o valor e quando prescrever os digitálicos. Quanto aos diuréticos, embora não saibamos se o seu emprego tem impacto sobre a mortalidade, o seu valor no tratamento dos pacientes sintomáticos não é muito discutido, sendo provavelmente a droga de maior importância para o controle dos estados edematosos e dispnéicos.

Os diuréticos de alça são os mais comumente empregados, especialmente quando os pacientes estão mais descompensados, pela sua potência e rapidez de ação, mas os tiazídicos e os poupadores de potássio podem ser necessários¹⁰.

Os diuréticos de alça (furosemida) atuam inibindo a reabsorção de eletrólitos na porção espessa da alça de Henle, eliminando a produção de água livre, aumentando a excreção de sódio e cloro no túbulo distal e inibindo a reabsorção desses eletrólitos na porção ascendente da alça de Henle e aumentando a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal¹¹. Portanto, aumentam a capacidade venosa, reduzindo a pressão de enchimento do VE e beneficiando os pacientes com congestão pulmonar¹².

Os antagonistas da aldosterona (espironolactona) atuam diminuindo a excreção de potássio, amônia e aumentando a excreção de sódio e bicarbonato. Esta ação é

mediada pela competição com os receptores de aldosterona nos túbulos renais distais, exercendo um efeito direto na vasculatura periférica, melhorando o fluxo sanguíneo renal¹².

Os tiazídicos (clorotiazidas) agem no túbulo distal, são excretados pelo túbulo proximal, aumentando a diurese, a excreção de sódio e potássio^{10,12}.

No Hospital Auxiliar de Cotoxó empregamos na maioria dos casos associação de diuréticos, pois os pacientes internados são portadores de IC de difícil controle e os múltiplos diuréticos induzem a maior resposta¹³.

Quando da prescrição dos diuréticos, devemos sempre considerar seus efeitos adversos, hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia (diuréticos de alça), alteração no metabolismo dos lipídeos, hiperpotassemia (antagonistas da aldosterona), hiperglicemia (tiazídicos), acertando as doses quando necessário para reduzi-las^{10,12}.

A sua importância no controle dos portadores de IC é ressaltada pela sua prescrição em todos os estudos multicêntricos modernos; VH e FT I¹⁴ e II¹⁵, CONSENSUS¹⁶, SOLVD¹⁷, AIRE¹⁸, TRACE¹⁹ etc., onde a porcentagem de pacientes em uso de diuréticos variou entre 49% a 100%, conforme a gravidade do caso.

Neste artigo, procuramos verificar o valor do diurético, na melhora sintomática dos pacientes. Para diminuirmos a subjetividade da análise, submetemos os pacientes ao teste de caminhada de 6 e 9min na internação e ao término da compensação. O teste de caminhada de 6min é de baixo custo, de fácil realização e seguro, pois o limite do esforço é imposto pelo paciente e não pelo examinador, como ocorre no teste ergométrico⁸.

Os pacientes foram considerados compensados, ao não mais apresentarem edemas ou dispnéia e o período de compensação variou de quatro a 30 dias. O tempo variou em decorrência da refratariedade que alguns pacientes apresentaram, levando mais tempo para sua compensação.

O teste foi bem tolerado por todos e verificamos que

na fase descompensada a distância caminhada é bastante reduzida, com os pacientes andando em média 193m. Com a compensação houve melhora significativa da capacidade funcional dos pacientes que passaram a andar em média 341m. Pôde-se observar que com a compensação, através dos diuréticos, os pacientes tiveram um aumento de 1,76 vezes (176%) na sua capacidade de locomoção.

É importante ressaltar que nos estudos com IECA, a terapêutica melhora a distância caminhada em cerca de 10%, e a retirada do digital nos estudos RADIANCE²⁰ e PROVED²¹ provocou redução da distância caminhada de cerca de 8%, embora seja fundamental ressaltar que esses foram realizados com pacientes compensados.

Em pacientes compensados, a adição de IECA provocou aumento da distância caminhada de 10% em três meses (metade no 1º mês) em pesquisa realizada neste mesmo hospital²².

Os resultados deste artigo destacam a importância do papel dos diuréticos na melhora da capacidade funcional dos pacientes descompensados, aqui demonstrada pela melhora exuberante na distância caminhada em 6 e 9min. Esta melhora decorre da redução do estado congestivo que proporciona melhora da capacidade respiratória e do desempenho físico pela redução do líquido nos membros inferiores e pulmões. É possível que esta melhora seja devida somente à compensação, pois pacientes sem edemas, sem dúvida, tem melhor capacidade de locomoção. Não temos dúvidas que os diuréticos tiveram um papel fundamental nesta compensação. Outra possibilidade é a melhora do desempenho ventricular induzida pelos diuréticos como recém demonstrado²³.

Após a compensação dos pacientes discute-se e muito a sua manutenção em decorrência dos seus efeitos colaterais.

Carter Gristead e col estudaram 41 pacientes com ICC,

suspenderam os diuréticos, e observaram que após 15 dias, 29 deles descompensaram e necessitaram da reintrodução do diurético para compensação, o que significa que 71% dos pacientes descompensaram na ausência do tratamento com diurético, demonstrando mais uma vez, a importância do diurético na compensação da ICC²⁴.

Em estudo que compara o tratamento realizado por médicos da comunidade ao de especialistas em IC, novamente temos evidências da importância dos diuréticos na manutenção dos pacientes compensados. Os autores verificaram redução significativa do número de internações após os pacientes serem orientados pelo grupo de especialistas e pôde-se verificar que o tratamento entre os grupos diferiu basicamente na maior dose de diuréticos administrada pelo grupo especializado²⁵.

Apesar das altas doses de diuréticos que empregamos, não observamos hipopotassemia ou alterações metabólicas de importância (tab. III). A associação destes com os IECA pode ter contribuído para este fato. O uso dos diuréticos com os IECA tem proporcionado diminuição da hipopotassemia e permite combater a diminuição da filtração glomerular causado pelos IECA. Do balanço entre a tendência a hipopotassemia pela administração dos diuréticos e a de hiperpotassemia pela diminuição da filtração glomerular, observamos em nossos pacientes discreto aumento da potassemia. Estes resultados vêm confirmar dados de experiência clínica, que demonstram que esta associação pode prevenir a hipopotassemia e suas possíveis complicações decorrentes do uso de diuréticos.

Podemos concluir que a compensação cardíaca obtida pelo efeito dos diuréticos, através da redução dos edemas e do alívio dos sintomas, melhoram sobremaneira, a curto prazo, a capacidade física e a qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Ministério da Saúde. Coordenação de doenças cardiovasculares no Brasil. Sistema Único de Saúde – SUS Brasília 1993, pag. 32.
2. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD et al - Functional status and well-being of patients with chronic conditions: Results from medical outcomes study. JAMA 1989; 262: 907-12.
3. Cleland JGF - The clinical course of heart failure and its modification by ACE inhibitors: insights from recent clinical trials. Eur Heart J 1994; 15: 125-30.
4. Sullivan MJ and Hawthorne MH - Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. Prog Cardiovasc Dis 1995; 38: 1-22.
5. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al - The 6 minute walk. A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med J 1985; 132: 919-23.
6. Gorkin L, Norvel NK, Rosen RC et al - Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) Trial quality of life sub study. Am J Cardiol 1993; 71: 1069-73.
7. Belter V, Weiner DH, Yussuf S et al - Prediction of mortality and morbidity with a 6min walk test in patients with left ventricular dysfunction JAMA 1993; 270: 1702-7.
8. Oliveira Jr MT, Guimarães GV, Pereira Barretto AC - Teste de 6min em insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 1996; 67: 373-374.
9. The Digitalis Investigation Group - The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
10. Ceia F - Diuréticos no tratamento da insuficiência cardíaca. Rev Port Cardiol 1993; 12: 939-45.
11. Krück F - Acute and long-term effects of loop diuretics in heart failure. Drugs 1991; 41 (suppl 3): 60-8.
12. Carson P - Pharmacologic treatment of congestive heart failure. Clin Cardiol 1996; 19: 271-7.
13. K S Channer, K A McLean, P Lawson- Matthew, M Richardson - Combination diuretic treatment in severe heart failure; a randomised controlled trial. Br Heart J 1994; 71: 146-50.
14. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al - Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study (V- HeFT). N Engl J Med 1986; 314: 1547-52.
15. Cohn JN, Johnson G, Zusche S et al - A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303-10.
16. Consensus Trial Study Group - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
17. The SOLVD Investigators - Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
18. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators - Effect of

- ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
19. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al - A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
 20. Packer M, Gheorguiade M, Young JB et al - Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
 21. Uretsky BF, Young JB, Shahidi et al - Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
 22. Canesin MF, Barretto ACP, Oliveira JR MT et al - Em que momento do tratamento o uso do captopril determina melhora mais acentuada do desempenho físico em pacientes com insuficiência cardíaca? *Arq Bras Cardiol* 1996; 67: 77-80.
 23. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS et al - Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1720-4.
 24. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF et al - Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 881-6.
 25. Hanumanthu S, Butler J, Chomsky D et al - Effect of a heart failure program on hospitalization frequency and exercise tolerance. *Circulation* 1997; 96: 2842-8.