

Hiperpotassemia na Vigência de Espironolactona em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada

Hyperkalemia During Spironolactone Use in Patients with Decompensated Heart Failure

Marcelo Villaça Lima^{1,2}, Marcelo Eidi Ochiai^{1,2}, Juliano Novaes Cardoso^{1,2}, Paulo César Morgado^{1,2}, Robinson Tadeu Munhoz^{1,2}, Antonio Carlos Pereira Barretto^{1,2}

Hospital Auxiliar de Cotoxó¹, Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo², São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A incidência de hiperpotassemia relacionada à espironolactona é baixa na insuficiência cardíaca estável, entretanto não foi estudada durante a descompensação.

Objetivo: Avaliar a influência da espironolactona na insuficiência cardíaca descompensada sobre o potássio sérico.

Métodos: Em um estudo de coorte, selecionamos pacientes hospitalizados por descompensação da insuficiência cardíaca, FEVE < 0,45 e potássio sérico entre 3,5 e 5,5 mEq/l. Os pacientes foram divididos segundo o uso da espironolactona (grupo E) ou não (grupo C). O desfecho foi aumento do potássio (> 6,0 mEq/l) e uso de poliestireno de cálcio. Realizou-se a análise multivariada pela regressão logística, e $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Foram estudados 186 pacientes (grupo E: 56; grupo C: 130), FEVE 0,25, idade 55,5 anos e 65,2% de homens. A incidência de hiperpotassemia foi de 10,7% no grupo E e de 5,4% no grupo C ($p = 0,862$). A análise multivariada mostrou que a uréia sérica > 60,5 mg/dl, durante a internação, apresenta risco relativo de 9,6 (IC 95% 8,03 – 11,20; $p = 0,005$) para a ocorrência de hiperpotassemia.

Conclusão: A incidência de hiperpotassemia foi duas vezes maior com espironolactona, mas não estatisticamente significativa. Elevação da uréia foi associada à hiperpotassemia. Estudos randomizados são necessários para esclarecer o assunto. (Arq Bras Cardiol 2008;91(3):194-199)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca congestiva, hiperpotassemia, espironolactona, rim / efeitos de drogas

Summary

Background: The incidence of hyperkalemia related to spironolactone use is low in stable heart failure; however, it has not been studied during decompensation.

Objective: To evaluate the influence of spironolactone on serum potassium in decompensated heart failure (HF).

Methods: In a cohort study, patients that had been hospitalized due to decompensated HF, with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 0.45 and serum potassium between 3.5 and 5.5 mEq/l were selected. The patients were divided according to spironolactone use (Group S) or no use (Group C). The outcome was potassium increase (> 6.0 mEq/l) and the use of calcium polystyrene. A multivariate analysis through logistic regression was carried out and values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results: A total of 186 patients (group S: 56; group C: 130) were studied; LVEF of 0.25, aged 55.5 years and 65.2% of them males. The incidence of hyperkalemia was 10.7% in group S and 5.4% in group C ($p = 0.862$). The multivariate analysis showed that serum urea > 60.5 mg/dl during the hospitalization presents a relative risk of 9.6 (95%CI 8.03 – 11.20; $p = 0.005$) for the occurrence of hyperkalemia.

Conclusion: The incidence of hyperkalemia was two-fold higher with spironolactone use, but it was not statistically significant. The increase in urea levels was associated to the hyperkalemia. Randomized studies are necessary to clarify this issue. (Arq Bras Cardiol 2008;91(3):177-182)

Key words: Heart failure, congestive; hyperkalemia; spironolactone; kidney / drug effects

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcelo Villaça Lima •

Rua Ribeiro de Barros, 55, ap. 51 – Vila Anglo Brasileira - 05027-020 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: villacalima@cardiol.br

Artigo recebido em 03/09/07; revisado recebido em 29/11/07; aceito em 12/02/08.

Introdução

Por causa do aumento da prescrição de espironolactona para a insuficiência cardíaca (IC), verificado após a demonstração de redução de 30% na mortalidade pelo estudo RALES¹, ocorreu um aumento nas hospitalizações por hiperpotassemia^{2,3}.

Neste estudo, a piora da função renal foi mais prevalente no grupo tratado com a espironolactona, apesar da baixa incidência de hiperpotassemia (2%)³. Embora seja esperado um aumento na incidência de hiperpotassemia com o tratamento atual da insuficiência cardíaca, em razão do emprego dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (IECA) e da espironolactona, a sua real frequência não é bem conhecida e pode variar de acordo com a gravidade e forma de apresentação da doença. A literatura vem mostrando que pacientes tratados com IECA e espironolactona têm uma maior tendência no desenvolvimento de hiperpotassemia³⁻⁷.

É possível, entretanto, que a hiperpotassemia ocorra com maior frequência na fase descompensada, relacionada à piora da função renal, por baixo débito cardíaco ou efeito de medicações.

Na descompensação, os pacientes que se beneficiam do bloqueio neuro-hormonal são os mesmos que apresentam risco aumentado de piora da função renal e hiperpotassemia.

Os IECA, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e a espironolactona reduzem a eliminação do potássio nos túbulos renais e aumentam a probabilidade do desenvolvimento de hiperpotassemia na descompensação^{8,9}. Os betabloqueadores contribuem para o aumento do potássio sérico pela inibição do sistema nervoso simpático, em decorrência da inibição da produção e liberação de renina plasmática^{10,11}.

Os vasodilatadores orais são importantes no tratamento da descompensação, mas são muitas vezes difíceis de ser mantidos. Quando ocorre hiperpotassemia, IECA, BRA e espironolactona são suspensos até que se normalize o potássio sérico, interrompendo o processo de compensação do paciente.

O valor da espironolactona no tratamento da IC compensada está estabelecido. Ao contrário, não há dados avaliando seu papel durante a descompensação cardíaca, quando em adição a outras medicações pode promover hiperpotassemia e influenciar na retirada dos vasodilatadores.

Neste estudo, procuramos avaliar a influência da espironolactona e sua relação com o aumento sérico de potássio em pacientes internados com insuficiência cardíaca descompensada.

Métodos

Realizou-se um estudo tipo coorte no qual foram incluídos pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada, provenientes da Unidade de Emergência do Instituto do Coração – HCFMUSP, internados no Hospital Auxiliar de Cotoxó (HCFMUSP) entre 22 de fevereiro de 2005 e 22 de novembro de 2006.

A abordagem de rotina para a descompensação da

insuficiência cardíaca inclui a definição do perfil hemodinâmico clínico de Stevenson, identificação de comorbidades e exames complementares (dosagens séricas de uréia, creatinina, sódio, potássio, hemograma, BNP e eletrocardiograma). Como regra, em pacientes com perfil frio e úmido ou frio e seco, optou-se por dobutamina para melhora do débito cardíaco, medicação de escolha em nosso serviço. Em casos de uso crônico de betabloqueadores, optou-se por milrinone ou levosimendan. Para o controle da congestão pulmonar e periférica, foi utilizada preferencialmente a furosemida via endovenosa, associada ou não com a hidroclorotiazida. O uso de vasodilatadores endovenosos ficou reservado para os pacientes com pressão arterial sistólica maior que 90 mmHg no momento da admissão, porém foram pouco utilizados pelos assistentes por causa da necessidade de monitorização invasiva. Os vasodilatadores orais disponíveis em nosso serviço e utilizados para a compensação do paciente foram: captopril ou maleato de enalapril, losartana potássica e a hidralazina com isossorbida, isolados ou associados, com a maior dose tolerada. O uso de digoxina foi permitido conforme decisão do médico do paciente.

Para a inclusão dos pacientes, consideraram-se os seguintes critérios: idade acima de 18 anos; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 0,45, pelo método de Teicholz ou Simpson; e potássio sérico entre 3,5 e 5,5 mEq/l.

Os critérios de exclusão foram: creatinina sérica maior ou igual a 2,5 mg/dl ou uréia maior ou igual a 100 mg/dl.

Para a definição da etiologia da disfunção ventricular, utilizaram-se os seguintes critérios:

- Isquêmica: área inativa ao eletrocardiograma, história de revascularização do miocárdio ou obstrução coronariana demonstrada por cineangiocoronariografia.
- Chagásica: sorologia reagente pelo método de ELISA ou imunofluorescência indireta.
- Hipertensiva: história de hipertensão arterial sistêmica afastando outras causas para miocardiopatia.
- Outras.

Como é rotina em nosso serviço, as dosagens de uréia, creatinina, sódio e potássio foram feitas três vezes por semana, até o controle do baixo débito cardíaco e da congestão pulmonar e periférica, porém monitorizadas até a alta hospitalar conforme a evolução clínica. Com os dados no momento da internação, a taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada pelo método de Cockcroft-Gault.

Os pacientes que preenchem os critérios de inclusão foram divididos em dois grupos, segundo o uso e a manutenção (grupo E) ou não (grupo C) da espironolactona durante a internação, mantida pelos médicos da emergência antes da transferência para o Hospital Auxiliar de Cotoxó. Em nenhum momento os pesquisadores interferiram na prescrição dos pacientes durante o acompanhamento.

No grupo C, 34,5% dos pacientes faziam uso de espironolactona previamente, a qual foi suspensa no momento da internação pelo médico da emergência. Todos os pacientes que chegaram a nosso serviço e que utilizavam espironolactona (grupo E) faziam uso da medicação previamente. Portanto, a

espironolactona foi suspensa em aproximadamente 21,6% dos pacientes que fizeram parte do estudo no momento da chegada à unidade de emergência.

Durante a internação, adotou-se, a critério médico, a substituição ou manutenção das medicações que pudessem elevar o potássio sérico na ocorrência de hiperpotassemia, assim como a escolha do tratamento com poliestireno de cálcio (Sorcal®). Em nosso serviço, a dieta hipocalêmica faz parte do tratamento para a correção de hiperpotassemia, sendo prescrita pelo médico quando necessário.

O desfecho primário foi a incidência do aumento do potássio ($K^+ > 6,0$ mEq/l) e uso de poliestireno de cálcio.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas com proporção e porcentagem, e as variáveis contínuas, com média e desvio padrão.

A análise estatística foi realizada empregando-se o teste t, teste de Fischer e qui-quadrado. Nas comparações, consideraram-se significantes as diferenças com valor de $p < 0,05$.

A curva Receiver Operator Characteristics (ROC) definiu o ponto de corte do valor da uréia com maior acurácia para a ocorrência de hiperpotassemia. A análise multivariada foi realizada pelo método de regressão logística¹², pelo programa SPSS 13.0® (Chicago-IL, EUA).

Resultados

Selecionaram-se 186 pacientes, e suas características estão representadas na tabela 1.

As principais características dos pacientes dos dois grupos, com e sem espironolactona, estão na tabela 2. Dos 186 pacientes, 56 encontravam-se no grupo E e 130 no grupo C. Os dois grupos diferiram quanto ao sexo ($p = 0,01$), ressaltando que no grupo C houve tendência na prevalência do diabetes melito ($p = 0,09$) e no uso de nitrato e hidralazina ($p = 0,08$).

O tempo médio de hospitalização dos pacientes foi de 23,65 dias. Durante o estudo ocorreram nove óbitos, três no grupo E e seis no grupo C, sem diferença estatística entre os grupos.

A incidência de hiperpotassemia na população geral estudada foi de 7,69%, sendo mais prevalente no grupo E (10,7% vs. 5,4%), $p = 0,862$. A evolução do potássio sérico está representada na figura 1. A incidência de hiperpotassemia e de poliestireno de cálcio (tab. 3) foi duas vezes maior no grupo em que a espironolactona foi mantida na prescrição durante a internação.

Para a análise multivariada, selecionamos 88 pacientes cujos dados estavam completos, e, destes, doze apresentaram hiperpotassemia. As variáveis analisadas foram: idade, etnia, etiologia da insuficiência cardíaca, FEVE, diabetes melito, uréia inicial e final, creatinina inicial e final, uso de droga vasoativa, uso prévio de espironolactona e uso durante a internação de espironolactona. Foram consideradas uréia e creatinina final, o maior valor correspondente durante a internação.

Tabela 1 – Características dos pacientes

Total	n = 186
Idade – anos (DP)	55,5 (14)
Sexo – %	
Masculino	65,2
Raça – %	
Branca	51,8
Parda	26,7
Negra	20,6
Etiologia – %	
Chagásica	32,1
Isquêmica	26,9
Hipertensiva	10,3
Outras	30,7
FEVE % (DP)	25,2 (4,4)
Comorbidades – %	
Hipertensão arterial	58,2
Diabetes melito	20,3
Hemoglobina < 12 g/dl	28,4
TFG < 50 ml/min	14,8
Laboratório – mg/dl	
Creatinina inicial	1,25
Creatinina final	1,18
Uréia inicial	56,1
Uréia final	57,5
Medicações – %	
Diuréticos	88,7
IECA	80,9
Betabloqueadores	79,4
Drogas vasoativas	63,2
Digital	53,5
Nitrato + hidralazina	29,6
Estatina	25,0
AAS	24,3
Amiodarona	14,9
BRA	14,2

Pela regressão logística, a única variável com significância estatística foi a uréia final ($p = 0,028$), ou seja, os pacientes que apresentaram piora da função renal durante a internação tinham maior probabilidade de desenvolver aumento do potássio sérico.

Por meio da curva ROC (fig. 2), definimos que o valor de uréia com maior sensibilidade e especificidade para o desenvolvimento de hiperpotassemia foi de 60,5 mg/dl. Assim, os pacientes que apresentaram uréia maior que esse valor, durante a internação, possuíam RR de 9,6 (IC 95% 8,03 – 11,20) para o aumento de potássio > 6 mEq/dl, em relação aos pacientes com uréia inferior a esse valor, com $p = 0,005$.

Tabela 2 – Características dos grupos

	Grupo E (n = 56)	Grupo C (n = 130)	p
Idade - anos (DP)	53 (17)	58 (12)	0,12
Sexo - %			
Masculino	75,8	54,6	0,01
Raça - %			
Branca	54,5	49,1	0,59
Parda	24,3	29,1	0,56
Negra	21,2	20,0	0,82
Etiologia - %			
Chagásica	33,3	30,9	0,67
Isquêmica	30,3	23,6	0,35
Hipertensiva	6,1	14,5	0,07
Outras	30,3	31,0	0,96
FEVE % (DP)	25,4 (1,4)	25,0 (7,4)	0,82
Comorbidades - %			
Hipertensão arterial	54,6	61,8	0,31
Diabetes melito	15,2	25,4	0,09
Hemoglobina < 12g/dl	33,3	23,6	0,15
TFG < 50 ml/min	15,2	14,5	0,95
Laboratório - mg/dl			
Creatinina inicial	1,28	1,21	0,75
Creatinina final	1,18	1,18	0,98
Uréia inicial	54,8	57,3	0,48
Uréia final	56,4	58,6	0,96
Medicações - %			
Diuréticos	87,5	90,0	0,61
IECA	85,7	76,1	0,14
Betabloqueadores	80,3	78,5	0,77
Drogas vasoativas	69,7	56,7	0,77
Digital	57,1	50,0	0,37
Nitrato + hidralazina	23,2	36,1	0,08
Estatina	23,2	26,9	0,59
AAS	23,2	25,4	0,75
Amiodarona	16,1	13,8	0,69
BRA	10,7	17,7	0,23

Nos pacientes que faziam uso domiciliar de espironolactona antes da internação, houve uma tendência ao desenvolvimento de hipertensão com RR de 9,07 (IC 95% 6,55 – 11,59) e p = 0,087.

Discussão

Nosso achado principal foi a incidência de hipertensão maior no grupo que usou espironolactona durante a internação (10,7%), porém sem diferença estatística. Ainda, ressaltamos a ocorrência em maior frequência de hipertensão (7,69%) nos pacientes descompensados, em relação aos dados de

pacientes estáveis estudados no RALES.

Na fase descompensada da insuficiência cardíaca, a ocorrência de piora da função renal é frequente¹³, possivelmente em razão da presença de baixo débito cardíaco, do uso de medicações e de comorbidades^{14,15}. Svensson e cols.⁴ identificaram a função renal, o diabetes melito e a classe funcional da insuficiência cardíaca (NYHA) como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de hipertensão. Conforme mostrado na tabela 1, todos esses fatores de risco foram prevalentes e podem ter contribuído para o aumento dos níveis séricos de potássio em nosso estudo.

Neste trabalho, definimos hipertensão como potássio sérico superior a 6,0 mEq/l. Na população estudada de pacientes com IC descompensada, encontramos 13 (7,69%) casos com hipertensão. Quando comparamos os pacientes que durante a internação estavam em uso de espironolactona com os que não estavam, pudemos observar que a hipertensão e o uso de poliestireno de cálcio foram duas vezes mais frequentes no grupo que estava recebendo espironolactona (10,7% vs. 5,4%).

Observamos uma frequência maior de prescrição de hidralazina e nitrato no grupo C (tab. 2). Em geral, a substituição dos IECA pela hidralazina e nitrato é realizada quando ocorre hipertensão ou com a piora da função renal. Como em nosso serviço atendemos pacientes em situação mais avançada, provavelmente a necessidade de hidralazina e nitrato é maior.

Tamirisa e cols.¹⁶, ao analisarem o uso da espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca, encontraram uma prevalência de hipertensão muito próxima à encontrada em nosso estudo. Foram estudados 926 pacientes, e 67 (7,2%) descontinuaram o uso da espironolactona por hipertensão ou piora da função renal. Estes pacientes eram mais idosos e portadores de diabetes melito, e a maioria fazia uso de betabloqueadores, à semelhança dos nossos pacientes.

Cruz e cols.¹⁷ realizaram um estudo com 100 pacientes com insuficiência cardíaca descompensada em uso de IECA, associado ou não à espironolactona. Consideraram como hipertensão potássio sérico superior a 5,5 mEq/l. Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme o uso ou não da espironolactona. A incidência de hipertensão foi de 32% no grupo espironolactona e 2% no controle, com *odds ratio* de 24,2 (IC 95%: 3,1 a 191,6). Identificamos como preditores de risco para o desenvolvimento de hipertensão a classe funcional da insuficiência cardíaca, o valor elevado da creatinina sérica basal e a presença de diabetes melito, resultados semelhantes ao deste estudo.

Encontramos uma associação entre a uréia e a ocorrência de hipertensão durante o período de internação. Não temos disponível a ocorrência de piora da função renal, entretanto podemos inferir que o nível maior de uréia na evolução possa ser considerado como tal. Dessa forma, o nosso achado positivo foi o valor preditivo da piora da função renal para a ocorrência de hipertensão.

Os efeitos benéficos da espironolactona na insuficiência cardíaca têm sido amplamente demonstrados, porém a

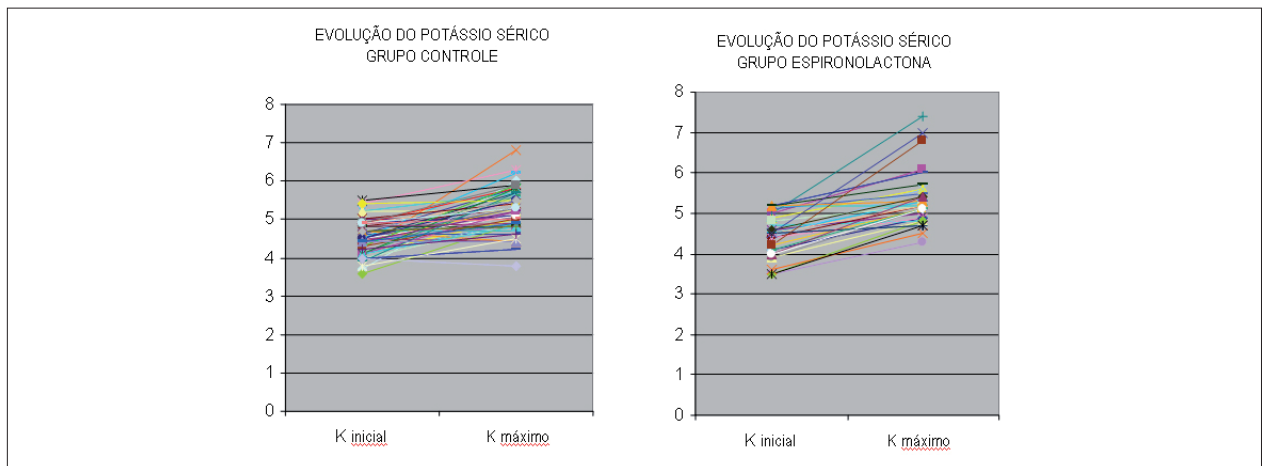


Fig. 1 - Evolução do potássio sérico nos grupos C e E.

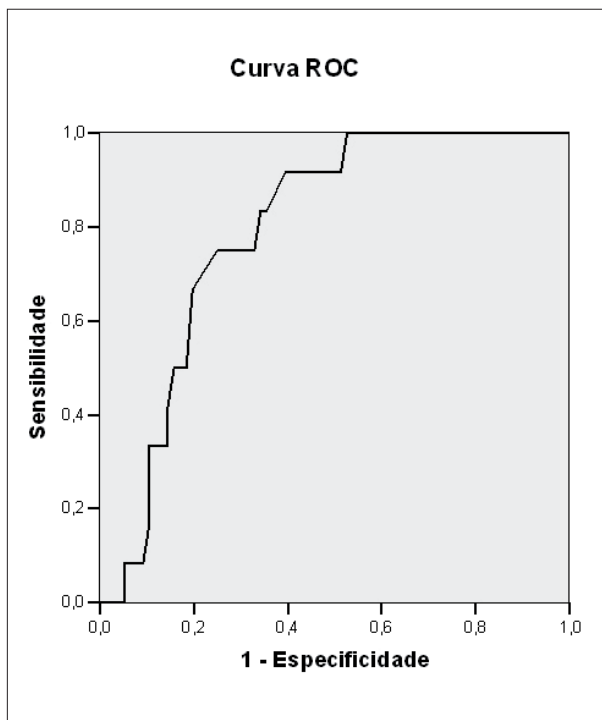


Fig. 2 - Curva ROC para uréia final e ocorrência de hiperpotassemia, valor 60,5 mg/dl, área sobre a curva 0,792.

sua ocorrência acontece em médio e longo prazos. Nossos achados não comprovam, mas indicam que a espironolactona esteja relacionada à hiperpotassemia na descompensação.

Diferentemente da fase estável, a prioridade na descompensação é a melhora dos sintomas, que é decorrente da melhora hemodinâmica. Os vasodilatadores como IECA e BRA conseguem esse efeito. Não há comprovação de melhora hemodinâmica aguda com a espironolactona. Em nosso serviço, que atende pacientes com estágios mais avançados, o período de internação para compensação da insuficiência cardíaca é de aproximadamente 23 dias. Se ocorrer hiperpotassemia, medicações fundamentais como os vasodilatadores serão suspensas, sendo a espironolactona uma medicação menos importante nesse período.

Acreditamos que a suspensão da espironolactona por alguns dias provavelmente não mudaria a mortalidade intra-hospitalar, e a conduta preventiva de suspender essa medicação durante a internação parece ser adequada. Caso a espironolactona seja mantida na prescrição, deve haver um controle rigoroso da função renal e do potássio sérico, sendo suspensa antes que ocorra hiperpotassemia. Essa conduta pode evitar a suspensão de drogas importantes para a compensação do paciente na fase aguda.

Quando o paciente recebe alta hospitalar em nosso serviço, é agendado um retorno precoce pós-alta em seu ambulatório de origem. Sendo assim, a espironolactona poderia ser reintroduzida ambulatorialmente, com a solicitação de exames laboratoriais de rotina, não deixando de ser prescrita após a estabilização.

Limitações do estudo

Obtivemos um resultado negativo provavelmente em razão da falta de poder do estudo pelo tamanho da amostra. Limitamos o acompanhamento dos pacientes durante a hospitalização, e o seguimento por tempo mais prolongado nos traria mais informações quanto à importância em manter ou não a espironolactona durante a hospitalização para a compensação. Acreditamos que um estudo randomizado poderia fornecer, posteriormente, maiores informações.

Tabela 3 – Desfecho principal segundo o uso de espironolactona

	Grupo E (n = 56)	Grupo C (n = 130)	p
K+ > 6 mEq/l e uso de poliestireno de cálcio (%)	6 (10,7)	7 (5,4)	0,862

Conclusões

A incidência de hiperpotassemia foi duas vezes maior com espironolactona, entretanto não foi estatisticamente significativa. A elevação da uréia durante a evolução foi associada à hiperpotassemia. Acreditamos que a suspensão por alguns dias da espironolactona provavelmente não mudaria a mortalidade intra-hospitalar, e a conduta preventiva de suspender essa medicação durante a internação parece ser razoável. Essa estratégia, entretanto, deve ser avaliada em estudos prospectivos randomizados de grande porte, antes de sua aplicação na rotina clínica.

Referências

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341:709-17.
2. Vereijken TL, Bellersen L, Groenewoud JM, Knubben L, Baltussen L. Risk calculation for hyperkalemia in heart failure patients. *Neth J Med.* 2007; 65 (6): 208-11.
3. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (5): 845-9.
4. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ.* 2003; 327: 1141-2.
5. Saito M, Takada M, Hirooka K, Isobe F, Yasumura Y. Serum concentration of potassium in chronic heart failure patients administered spironolactone plus furosemide and either enalapril maleate, losartan potassium or candesartan cilexetil. *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30 (6): 603-10.
6. Juurlink D, Mamdani M, Lee DS, Kopp A, Austin PC. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004; 351: 543-51.
7. Palmer F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004; 351: 585-92.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79 (supl 4): 1-30.
9. McMurray J, O'Meara E. Treatment of heart failure with spironolactone

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

– trial and tribulations. *N Engl J Med.* 2004; 351: 526-8.

10. Saito M, Nakayama D, Takada M, Mirooka K, Yasumura Y. Carvedilol accelerate elevation of serum potassium in chronic heart failure patients administered spironolactone plus furosemide and either enalapril maleate or candesartan cilexetil. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31 (6): 535-40.
11. Aggarwal A, Wong J, Campbell DJ. Carvedilol reduces aldosterone release in systolic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2006; 15 (5): 306-9.
12. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* New York: Wiley; 1989. p. 106-18.
13. Del Carlo C, Barretto ACP, Oliveira Jr MT, Ochiai ME, Munhoz RT, Canesin MF, et al. Impacto da disfunção renal no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca avançada [tema livre]. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2007; 17 (supl B): 49.
14. de Silva R, Nikitin N, Witte KK, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006; 27: 569-81.
15. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1987-96.
16. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2004; 148 (6): 971-8.
17. Cruz CS, Cruz AA, Marcílio de Souza CA. Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (9): 1814-9.