

# Fatores Prognósticos em Portadores de Insuficiência Cardíaca Congestiva

Humberto Villacorta, Evandro Tinoco Mesquita

Rio de Janeiro, RJ - Niterói, RJ

A história natural da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi inicialmente descrita no estudo realizado com a população da cidade americana de Framingham, Massachusetts, onde 5.209 indivíduos foram aleatoriamente selecionados e acompanhados por quatro décadas (1949 a 1987)<sup>1</sup>. Em 1971, os descendentes dessa população inicial e respectivos cônjuges (5.135 indivíduos), foram também incluídos e, em 1993, foram publicados os dados evolutivos dessa coorte de 10.344 participantes<sup>2</sup>. A taxa de sobrevivência em cinco anos foi de 25% para homens e 38% para mulheres, sobrevivência esta semelhante à encontrada em portadores de alguns tipos de câncer, como o de pulmão, por exemplo<sup>3</sup>.

Nos Estados Unidos da América estima-se que quase quatro milhões de pessoas sejam afetadas pela ICC e que cerca de 700.000 casos novos ocorram a cada ano<sup>4</sup>. Além da alta prevalência, existe outro fato preocupante. Há evidências de que o número de admissões hospitalares por ICC tem aumentado nas duas últimas décadas. Segundo estatísticas americanas, o número de internações hospitalares em indivíduos acima de 65 anos de idade cujo diagnóstico principal era ICC, aumentou de 7,5 por 1.000 em 1968 para 16,3 por 1.000 em 1989<sup>2</sup>.

Os dados citados fazem com que a ICC seja vista hoje como um problema de saúde pública no mundo inteiro. A elevada morbimortalidade mostra que o tratamento atual ainda é insatisfatório. Por outro lado, os recursos econômicos são limitados e qualquer estratégia deve ser bem avaliada para não haver desperdícios. É, portanto, fundamental identificar indivíduos com pior prognóstico que possam, eventualmente, beneficiar-se de manuseio agressivo.

Este artigo discute aspectos atuais dos principais fatores prognósticos utilizados na avaliação de pacientes com ICC. Alguns têm reconhecido valor, sendo muito utilizados na prática clínica; outros têm valor controverso ou ainda não plenamente estabelecido, como veremos a seguir.

## O papel do sexo

A ICC é mais comum em homens que em mulheres, mas o papel do sexo como fator prognóstico não está claro. No estudo de Framingham<sup>1,2</sup>, após dois anos do diagnóstico de ICC, 37% dos homens e 38% das mulheres estavam mortos. Após seis anos, porém, houve clara diferença em favor das mulheres, com mortalidade de 67% para estas e de 82% para os homens. Segundo Hermann e Greenberg<sup>5</sup>, entretanto, não se sabe se isto reflete uma diferença na história natural da doença ou se é resultado da influência da etiologia subjacente ou da resposta ao tratamento dependente do sexo. Schocken e cols.<sup>6</sup>, em outro estudo populacional, também encontraram menor mortalidade no sexo feminino. Na doença de Chagas os pacientes do sexo masculino, os quais apresentam maior comprometimento da fração de ejeção (FE), também apresentam pior prognóstico em relação às mulheres<sup>7,8</sup>.

Já em outros trabalhos, o oposto foi observado. No subestudo de prevenção do projeto SOLVD, as mulheres - que correspondiam a 26% do total de pacientes - tiveram mortalidade anual significativamente maior que os homens (22% x 17%) e maior taxa de hospitalização por ICC (33% x 25%)<sup>9</sup>. No subestudo que avaliou o tratamento com enalapril, no mesmo projeto, apenas 15% eram mulheres e não houve diferença na mortalidade entre os sexos<sup>10</sup>.

Adams e cols.<sup>11</sup> avaliaram o valor prognóstico do sexo em relação à etiologia da ICC e relataram maior sobrevivência em mulheres com ICC por cardiopatia não isquêmica que em homens com ou sem doença arterial coronariana (DAC). No entanto, quando a ICC nas mulheres era devida a cardiopatia isquêmica, não havia diferença significativa entre os sexos.

Em um estudo italiano multicêntrico com cardiomiopatia dilatada idiopática, as mulheres apresentaram doença mais avançada que os homens, em termos de sintomas e dimensões do ventrículo esquerdo (VE). Não houve, contudo, diferença estatisticamente significativa em relação à mortalidade, embora tenha havido tendência a pior prognóstico no sexo feminino<sup>12</sup>.

Um fator limitante para o estabelecimento do papel do sexo no prognóstico da ICC é que nos estudos, de um modo geral, pequena quantidade de mulheres tem sido incluída. Lindenfeld e cols.<sup>13</sup> sugerem que tal fato ocorra em razão da maior proporção de ICC diastólica - em relação à disfunção

Hospital Pró-Cardíaco - Rio de Janeiro e Universidade Federal Fluminense - Niterói  
Correspondência: Humberto Villacorta - Rua Raimundo Correa, 23/601 - 22040-040 - Rio de Janeiro, RJ  
Recebido para publicação em 11/8/98  
Aceito em 22/10/98

sistólica - em mulheres. Como nos grandes ensaios clínicos a seleção dos pacientes é, geralmente, feita através da FE, procurando-se incluir aqueles com grave disfunção sistólica, o número de mulheres incluídas seria bem menor em relação ao de homens. Segundo esses mesmos autores, isto também explicaria o melhor prognóstico nas mulheres, observado no estudo de Framingham.

Um estudo em andamento, que avalia os efeitos do betabloqueador bucindolol (estudo BEST), é o primeiro estudo de sobrevida em ICC, delineado para incluir um grande número de mulheres, de modo a permitir análise estatística acurada sobre a relação do sexo com o prognóstico e com a resposta à terapêutica<sup>5</sup>.

## A idade

A idade avançada, independentemente de sexo ou raça, está relacionada a pior prognóstico. No estudo de Framingham houve aumento da mortalidade com o avançar da idade no momento do diagnóstico da ICC. O aumento foi de 27% e 61% para cada década de vida, em homens e mulheres, respectivamente<sup>2</sup>.

No estudo SOLVD a mortalidade anual em indivíduos com 21 a 55 anos foi de 16,6%, aumentando para 38,4% em pessoas com mais de 76 anos de idade<sup>14</sup>. O 2º estudo dos Veteranos<sup>15</sup>, entretanto, não demonstrou qualquer relação entre idade e sobrevida, mas os subgrupos podem ter sido muito pequenos para detectá-la<sup>5</sup>.

## Presença de co-morbidades

Muitas doenças podem ocorrer associadas à ICC, piorando seu prognóstico. As mais estudadas são a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus. A hipertensão aumenta em três vezes o risco de desenvolver ICC<sup>6</sup>. Além disso, hipertensão persistente em paciente com ICC piora o desempenho cardíaco por causa da vasoconstrição presente, devendo ser tratada agressivamente<sup>5</sup>.

A cardiomiopatia diabética foi descrita como uma entidade na década de 70<sup>16</sup> e há evidências de que sua incidência tem aumentado<sup>2</sup>. Independentemente do risco de desenvolver DAC, o diabetes aumenta o risco de desenvolver ICC, sendo este risco pelo menos duas vezes maior nas mulheres que em homens<sup>6,17</sup>. O risco de desenvolver ICC é aumentado em cinco vezes quando hipertensão e diabetes estão associados<sup>5</sup>. Dados de mortalidade diretamente relacionados a estas entidades são difíceis de analisar em razão da presença freqüente de outras afecções associadas, como doença aterosclerótica e acidente vascular cerebral<sup>5</sup>.

A insuficiência renal e a insuficiência hepática podem piorar o prognóstico da ICC, por limitar o uso de algumas medicações - inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), por exemplo - e dificultar a resposta terapêutica<sup>5</sup>. Em uma metanálise feita por Golper<sup>18</sup>, envolvendo mais de 60 pacientes em diálise peritoneal, a sobrevida em um e dois anos foi de apenas 37% e 15%, respectivamente. Em outro estudo,

a sobrevida média de 35 pacientes com ICC em tratamento com hemofiltração contínua, foi de 10 meses<sup>19</sup>.

Outras doenças associadas, como hipertensão pulmonar de qualquer etiologia, tabagismo, consumo de álcool e doenças pulmonares estão relacionadas a pior prognóstico<sup>5,20</sup>.

## Etiologia da insuficiência cardíaca congestiva

A etiologia da ICC pode, algumas vezes, influenciar o prognóstico. Questiona-se, por exemplo, se a presença de DAC como causa da ICC agravaria a evolução da doença. Até o momento, não há consenso sobre essa questão. Franciosa e cols.<sup>21</sup> encontraram taxa de mortalidade para indivíduos com DAC de 46% e 69%, em um e dois anos, respectivamente. Para portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática essas taxas foram significativamente menores, sendo de 23% e 48%.

Em um estudo realizado no Japão, pacientes com DAC tiveram pior sobrevida em cinco anos que os portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática (35% x 40%)<sup>22</sup>. Outros autores também encontraram pior prognóstico nos pacientes com cardiomiopatia isquêmica<sup>23-25</sup>. Bart e cols.<sup>25</sup>, em estudo recente em pacientes submetidos a cinecoronariografia, não só demonstraram que a etiologia isquêmica era preditora independente de mortalidade, como também observaram que a extensão da DAC era preditora mais forte que a própria presença ou ausência de cardiopatia isquêmica.

Nos estudos dos Veteranos<sup>26</sup> e nos estudos de Cohn e cols.<sup>27</sup> e de Parameshwar e cols.<sup>28</sup>, a presença de DAC não esteve relacionada a pior prognóstico.

Algumas doenças apresentam piora acentuada do prognóstico quando evoluem com ICC, como cardiomiopatia hipertrófica<sup>29</sup>, hemocromatose<sup>5</sup>, endomiocardiofibrose<sup>30</sup>, cardiomiopatia chagásica<sup>31</sup> e amiloidose<sup>5</sup>. Esta última apresenta mortalidade de 100% em dois anos, após início dos sintomas<sup>5,32</sup> e o prognóstico é pior naqueles com cardiopatia restritiva<sup>33</sup>.

## Classe funcional

A gravidade dos sintomas decorrentes da ICC parece correlacionar-se com a mortalidade<sup>10,14,21,34,35</sup>. A classificação mais utilizada para quantificar os sintomas é a classificação da *New York Heart Association* (NYHA). No estudo SOLVD<sup>10</sup>, pacientes em classe funcional (CF) IV tiveram mortalidade de 64% durante seguimento médio de 41,4 meses, comparados a pacientes em CF III, II e I, cujas taxas de mortalidade foram, respectivamente, 51%, 35% e 30%.

A classificação da NYHA, apesar de prática e amplamente conhecida e ser importante determinante de prognóstico, é criticada por alguns autores<sup>5</sup>. Nem sempre, por exemplo, ela se correlaciona com o grau de disfunção ventricular ou com medidas objetivas da capacidade de exercício<sup>26,36,37</sup>. Assim, podemos encontrar pacientes com função sistólica preservada e com importantes alterações diastólicas, que, apesar de graves sintomas de ICC, teriam prognóstico a longo prazo

melhor do que aqueles com disfunção sistólica<sup>22,38,39</sup>. Também não é incomum encontrarmos pacientes com grave disfunção sistólica de VE e sintomas leves.

Uma outra classificação, menos conhecida, porém, mais reprodutível, é a chamada "Escala de Atividade Específica"<sup>40</sup>. Suas vantagens são a menor subjetividade na avaliação dos sintomas e melhor correlação com a capacidade funcional. Faltam, porém, dados sobre mortalidade.

### Índice cardiotorácico

Parâmetro de fácil obtenção, índice cardiotorácico aumentado tem sido relacionado a pior prognóstico. Nos estudos dos Veteranos, ele foi preditor independente de mortalidade, sendo superado apenas pela FE e pelo consumo máximo de oxigênio<sup>26</sup>. Nicklas e cols.<sup>14</sup> demonstraram que índice cardiotorácico maior que 0,52 estava relacionado a maior mortalidade. Em outro trabalho em que se avaliaram somente fatores prognósticos não invasivos, o índice cardiotorácico esteve entre os três mais fortes parâmetros independentemente associados à mortalidade<sup>41</sup>.

Sua limitação é que, como a silhueta do coração na projeção pósterio-anterior é formada predominantemente por câmaras direitas, o índice cardiotorácico altera-se somente nos corações bastante dilatados, sendo, portanto, um índice específico, porém, pouco sensível<sup>5</sup>.

### Fração de ejeção

A FE do VE pode ser obtida, de modo não invasivo, através de ecocardiografia ou de ventriculografia radioisotópica. Nos pacientes com disfunção sistólica de VE, ela está entre os mais fortes preditores de mortalidade<sup>10,15,36,42</sup>. No estudo SOLVD<sup>10</sup>, pacientes com FE de 30% a 35%, em seguimento médio de 41,4 meses, tiveram mortalidade de 28%; os com FE de 23% a 29%, 39%, e os com FE de 6% a 22%, 50%. Outros estudos mostraram resultados similares. No estudo de Cohn e cols.<sup>36</sup>, pacientes com FE <25% tiveram pior prognóstico que pacientes com FE >35%. Estudos seriados da FE também são úteis na avaliação prognóstica. Em um trabalho, redução da FE >5% em um ano esteve associada a mortalidade quase duas vezes maior<sup>43</sup>.

A FE do ventrículo direito (VD) também tem-se mostrado preditor de mortalidade. DiSalvo e cols.<sup>44</sup>, através de ventriculografia radioisotópica do VD, demonstraram que FE >35% teve correlação mais forte com a sobrevida do que o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) isoladamente. Outra vantagem deste parâmetro, é que ele se correlaciona muito bem com a capacidade de exercício medida pelo VO<sub>2</sub>, ao contrário do que ocorre com as medidas de função de VE<sup>5</sup>.

### Capacidade de exercício

A intolerância ao exercício é um sintoma freqüente na ICC. Desta forma, o grau de tolerância do cardiopata ao esforço fornece informações importantes e pode ser medido de forma objetiva. Um índice muito usado para avaliar a capaci-

dade de exercício é o VO<sub>2</sub>, o qual nos fornece informações indiretas sobre a reserva cardiovascular e pulmonar e tem sido útil na avaliação prognóstica dos pacientes com ICC<sup>28,45,46</sup>. O consumo máximo de oxigênio seria o ideal, mas muitas vezes não se consegue obtê-lo, pois o cardiopata geralmente interrompe o esforço antes deste ponto, em conseqüência de fadiga muscular e cansaço. Por causa disso, o pico de VO<sub>2</sub> é mais usualmente citado<sup>47</sup>.

Szlachcic e cols.<sup>45</sup> foram os primeiros a demonstrar a associação do VO<sub>2</sub> com o prognóstico. Em seu estudo, a sobrevida para indivíduos com VO<sub>2</sub> >10mL/kg/min foi de 80%, comparada a apenas 20% naqueles com VO<sub>2</sub> abaixo desses valores. Mancini e cols.<sup>46</sup> demonstraram resultados semelhantes. Para um mesmo grau de redução da FE, pacientes com pico de VO<sub>2</sub> <14mL/Lg/min tiveram maior mortalidade em um ano (30% a 50%) que aqueles com capacidade de exercício preservada, cuja mortalidade foi <10%. O VO<sub>2</sub> máximo também é útil na indicação de transplante cardíaco, sendo que com valores menores que 14mL/kg/min, a indicação é provável e com valores menores que 10mL/kg/min, a indicação de transplante é definitiva<sup>48,49</sup>.

Na cardiomiopatia chagásica, o VO<sub>2</sub> é importante fator prognóstico<sup>31,50,51</sup>. No estudo de Mady e cols.<sup>31</sup>, o VO<sub>2</sub> máximo - juntamente com FE - foi preditor independente de mortalidade durante um seguimento médio de 30 meses.

O VO<sub>2</sub>, entretanto, não foi um bom preditor de mortalidade nos estudos de Wilson e cols.<sup>52</sup> e de Franciosa e cols.<sup>53</sup>. Outro fato digno de nota, é que ele pode não ter correlação com a FE<sup>36,37</sup>, mostrando o valor prognóstico independente destas duas variáveis.

Um outro teste utilizado para avaliar a capacidade de exercício é o chamado teste de caminhada de 6min<sup>54,56</sup>, que se correlaciona bem com os sintomas do paciente durante atividades diárias<sup>5</sup>. No estudo de Sueta e cols.<sup>57</sup> e no estudo de Bittner e cols.<sup>58</sup> houve forte correlação entre a distância caminhada e a sobrevida. Bittner e cols.<sup>58</sup> demonstraram que quando a distância caminhada era <305m, a mortalidade anual era de 11%, comparada a apenas 4% quando a distância era >443m. Neste trabalho, o teste de 6min também foi preditor de hospitalizações futuras.

### Variáveis hemodinâmicas

Vários autores encontraram pior prognóstico em pacientes com variáveis hemodinâmicas gravemente alteradas<sup>59-62</sup>. Creager e cols.<sup>60</sup> observaram pior prognóstico nos pacientes com débito cardíaco reduzido. Franciosa<sup>62</sup> encontrou maior mortalidade nos pacientes com pressões de enchimento do VE acima de 27mmHg, resistência vascular sistêmica maior que 23 unidades Wood e índice cardíaco abaixo de 2,25L/min/m<sup>2</sup>. Alguns autores, entretanto, não encontraram correlação significativa entre pressões de enchimento de VE e débito cardíaco com a mortalidade, apesar destas variáveis estarem ligeiramente mais alteradas nos não-sobreviventes<sup>52,63</sup>.

A pressão de átrio direito (AD) também tem sido relacionada à sobrevida. Nos trabalhos de Creager e cols.<sup>60</sup>,

Unverferth e cols.<sup>61</sup>, e de Lee e Packer<sup>64</sup>, pacientes com menor pressão de AD tiveram melhor prognóstico que aqueles com elevadas pressões nessa câmara. Em outro estudo, a pressão média de artéria pulmonar foi a única variável hemodinâmica relacionada independentemente com pior prognóstico em pacientes ambulatoriais com ICC<sup>57</sup>.

É interessante notar que, apesar de as variáveis hemodinâmicas, quando muito alteradas, indicarem pior prognóstico, não se observa correlação destas com os sintomas nem com a capacidade de exercício<sup>52,61,65</sup>. Tratamento com drogas que aumentam o índice cardíaco e diminuem as pressões de enchimento, também não prolongaram a sobrevida<sup>66</sup>. Note-se ainda que os parâmetros hemodinâmicos são úteis principalmente quando população com gravidade variada é avaliada<sup>62</sup>.

### Sistema neuro-hormonal

Em pacientes em estágios avançados de ICC (CF III e IV e baixa FE), os fatores hemodinâmicos e funcionais não mais predizem a evolução da doença e os fatores relacionados ao sistema neuro-hormonal são fundamentais para a determinação do prognóstico<sup>27,52,63,67</sup>. Diversos sistemas são ativados na ICC com a finalidade de compensar o distúrbio circulatório causado pela redução do desempenho cardíaco. O sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) causam vasoconstrição e retenção de água, na tentativa de compensar o baixo débito cardíaco e a má perfusão tecidual<sup>68,69</sup>. A ativação excessiva e prolongada destes sistemas, entretanto, acaba sendo deletéria<sup>67</sup>. Sistemas vasodilatadores também são ativados, com o intuito de amenizar os efeitos deletérios dos vasoconstritores<sup>69</sup>. O valor prognóstico dos principais sistemas envolvidos na fisiopatologia de ICC será comentado a seguir.

**Sistema nervoso simpático** - O nível plasmático de norepinefrina reflete a atividade do sistema nervoso simpático<sup>67</sup> e está bastante elevado em pacientes com ICC, em proporção à gravidade clínica da doença<sup>67,70-72</sup>. Esta elevação precede e prediz o desenvolvimento de ICC, mesmo nos pacientes com disfunção ventricular assintomática<sup>27,67,70</sup>.

Inúmeros trabalhos demonstram o valor prognóstico da concentração plasmática de norepinefrina<sup>27,36,60,67,70,72</sup>. No estudo de Cohn e cols.<sup>27</sup>, valores entre 400 e 800ng/mL estiveram relacionados a alta mortalidade. Pacientes com níveis acima de 800ng/mL, tiveram sobrevida em 24 meses <20%. Neste trabalho, a dosagem de norepinefrina também foi útil em determinar o modo de morte. Indivíduos que morreram por progressão da ICC tiveram níveis médios de 1.014ng/mL contra 619ng/mL naqueles que morreram subitamente, sendo esta diferença estatisticamente significativa. É importante notarmos que a importância prognóstica da norepinefrina depende da população estudada, sendo maior naquelas com pacientes em estágio avançado da doença<sup>67,70</sup>.

A hiperatividade simpática não é apenas um marcador prognóstico, parecendo contribuir diretamente para a piora clínica e hemodinâmica da ICC. Essa conclusão pode ser

obtida dos resultados dos estudos multicêntricos, que demonstraram melhora dos parâmetros hemodinâmicos e redução de mortalidade com a utilização de drogas bloqueadoras dos receptores beta-adrenérgicos<sup>73-78</sup>. Resultados opostos foram obtidos com drogas agonistas destes receptores<sup>79-81</sup>.

**Sistema renina-angiotensina-aldosterona** - A atividade plasmática da renina reflete o grau de ativação do SRAA<sup>63,82</sup> e seus valores encontram-se elevados na ICC, na mesma proporção da gravidade da doença<sup>63,67,83</sup>. A ativação do SRAA contribui diretamente para a deterioração da ICC<sup>84</sup>, como demonstrado nos ensaios clínicos com IECA, cujos resultados mostraram melhora do quadro clínico e prolongamento da sobrevida com estas drogas<sup>10,34,85,86</sup>. Assim como a atividade simpática, a ativação do SRAA é mais importante como fator prognóstico nos pacientes mais graves, onde as variáveis hemodinâmicas não são mais capazes de prever o prognóstico<sup>67</sup>.

A atividade da renina apresenta relação linear inversa com a concentração plasmática de sódio<sup>63,67,87-89</sup>, de modo que a presença de hiponatremia identifica um grupo de indivíduos com grande ativação do SRAA<sup>67</sup>. Esta relação deve-se, em parte, ao fato de o SRAA ter grande importância na patogênese da ICC hiponatremia<sup>90</sup>. De fato, os pacientes com hiponatremia têm características clínicas semelhantes àqueles com elevados níveis de renina, ou seja, tendem a estar clinicamente descompensados, com altos níveis de hormônios circulantes e frequentemente apresentam uremia pré-renal<sup>67,83</sup>. A hipoperfusão tecidual existente na ICC e a ação da angiotensina II estimulam, de modo não osmótico, a liberação de vasopressina<sup>91</sup>, que por sua ação antidiurética, pode contribuir para a hiponatremia<sup>67,91,92</sup>.

Cohn e cols.<sup>27</sup>, em 1984, foram os primeiros a demonstrar a importância prognóstica da hiponatremia e da renina plasmática. Em seu estudo, incluindo 106 pacientes com ICC, estas duas variáveis estiveram associadas à mortalidade, através de análise univariada. Em análise multivariada, porém, perderam o valor estatístico, sendo superadas pelas catecolaminas plasmáticas. Dois anos depois, Lee e Packer<sup>63</sup> demonstraram de forma definitiva o valor prognóstico do sódio e da renina plasmáticos. Pacientes com sódio >137mEq/L tiveram maior sobrevida do que aqueles com hiponatremia leve (133 a 137mEq/L) ou hiponatremia moderada a grave (<133mEq/L)<sup>63,67</sup>. Aqueles com sódio <130mEq/L tiveram taxa de sobrevida em um ano menor que 20%, em comparação àqueles com sódio sérico acima destes valores, cuja sobrevida foi de quase 50%.

Em recente estudo por nós realizado, envolvendo pacientes com ICC descompensada admitidos na unidade de emergência, observamos que a presença de hiponatremia foi o único fator independentemente relacionado à mortalidade hospitalar e sobrevida aos 16 meses de seguimento, dentre variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas rotineiras. A mortalidade global foi de 52% para pacientes com sódio sérico menor ou igual a 135mEq/L contra 16,6% naqueles com valores acima de 135mEq/L<sup>93</sup>.

O estudo SOLVD<sup>14</sup> confirmou o valor prognóstico do SRAA na ICC. A atividade plasmática da renina, assim como a norepinefrina plasmática e o fator natriurético atrial (FNA), foram fortes preditores de mortalidade em um ano.

No estudo CONSENSUS I<sup>94</sup>, níveis aumentados de angiotensina II e aldosterona - além de norepinefrina e FNA - tiveram correlação significativa com a mortalidade. A angiotensina II teve correlação mais forte que a norepinefrina, ao contrário do observado em estudos prévios. Este fato pode ser consequência do tipo de população estudada no CONSENSUS, onde somente pacientes em CFIV foram incluídos<sup>5</sup>.

A aldosterona, em modelos animais, tem importante papel na proliferação de fibroblastos e na fibrose miocárdica<sup>5</sup>. No estudo SOLVD<sup>95</sup> os IECA produziram redução da massa miocárdica medida pela ecocardiografia e reduziram, no estudo CONSENSUS<sup>94</sup>, os níveis de aldosterona em quase 60%. Esses achados sugerem que a aldosterona exerça um papel deletério sobre o miocárdio insuficiente. O estudo RALES, que avaliou a ação da espirolactona, um inibidor da aldosterona, sobre a mortalidade em pacientes com ICC<sup>96</sup>, foi interrompido recentemente por mostrar benefícios em favor desta droga (dados ainda não publicados).

**Vasopressina** - A arginina vasopressina é liberada em resposta a uma diminuição no volume intracelular (estímulo osmótico) ou como resposta a uma redução no volume extracelular ou na pressão arterial (estímulo não osmótico). Age aumentando a reabsorção de água nos rins e causando vasoconstrição sistêmica<sup>68</sup>.

Sua concentração plasmática encontra-se aumentada nos pacientes com ICC grave<sup>67,91,92,97</sup>. Seu exato papel na fisiopatologia da ICC, entretanto, não está claro. Sabe-se que está frequentemente aumentada - juntamente com a atividade da renina - na ICC hiponatrêmica, tendo sido implicada na patogênese dos distúrbios do metabolismo hídrico, encontrado nessa condição. Goldsmith e cols.<sup>97</sup>, porém, não encontraram nenhuma correlação entre vasopressina e sódio sérico ou osmolaridade em pacientes com ICC, sugerindo que a hiponatremia não seja um simples produto da liberação de vasopressina nessa síndrome.

Seu valor como fator prognóstico independente não está definido e não há dados que sugiram que ela exerça efeito deletério direto na sobrevida<sup>67</sup>. No estudo SOLVD<sup>14</sup> o nível sérico de vasopressina não foi preditor de mortalidade.

**Fator natriurético atrial** - Este fator foi demonstrado pela primeira vez em humanos no ano de 1985, por Lang e cols.<sup>98</sup>. O principal estímulo para a sua liberação é a distensão ou estiramento atrial e não o aumento de pressão<sup>99</sup>. Tem ação diurética, natriurética e vasodilatadora, opondo-se aos efeitos deletérios dos hormônios vasoconstritores<sup>67,69</sup>.

Os níveis plasmáticos do FNA estão elevados na ICC<sup>67,100-102</sup>. Nos estudos CONSENSUS<sup>103</sup> e SAVE<sup>104</sup> correlacionaram-se com os sintomas, índice cardíaco e pressões de enchimento de VE, mas não com a FE. Valo-

res acima de 125ng/mL estiveram relacionados à maior mortalidade<sup>104</sup>. No estudo SOLVD<sup>14</sup> também foi forte preditor de mortalidade.

**Fator natriurético cerebral** - Descoberto em 1988<sup>105</sup>, apresenta semelhança química muito grande com o FNA<sup>106</sup>. Pacientes com ICC têm níveis plasmáticos extremamente elevados deste peptídeo e sua secreção pelos ventrículos destes pacientes também encontra-se bastante aumentada<sup>107,108</sup>. Assim como o FNA, parece ter um papel importante na fisiopatologia da ICC, funcionando como vasodilatador e diurético endógenos. A melhora clínica observada com sua administração a pacientes com ICC confirma esta hipótese<sup>109</sup>. Sua importância como fator prognóstico foi recentemente demonstrada. McDonagh e cols.<sup>110</sup>, em estudo de base populacional realizado em Glasgow, na Escócia, demonstraram que valores acima de 17,9pg/mL estiveram relacionados de forma independente com a mortalidade total e cardiovascular. Além do valor prognóstico, vale destacar a boa acurácia deste método no diagnóstico da disfunção sistólica ventricular, estando elevado mesmo na fase assintomática, podendo ser usado como exame de triagem para a identificação precoce destes indivíduos (Dargie HJ, comunicação pessoal).

**Prostaglandinas** - As prostaglandinas não são verdadeiros hormônios, mas sim autacóides - ou seja, são sintetizadas e ativadas localmente<sup>69</sup>. Metabólitos da prostaglandina, como PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, entretanto, são substâncias circulantes e estão aumentadas na ICC<sup>67,69,88,111,112</sup>. Este aumento ocorre, em parte, como resposta direta à hipoperfusão sistêmica e também por estímulo de hormônios vasoconstritores ativados, especialmente a angiotensina II<sup>67</sup>. Assim como observado com os hormônios vasoconstritores, a atividade das prostaglandinas aumenta com o agravamento da doença<sup>69</sup>.

Pacientes com ICC avançada são fortemente dependentes da prostaglandina para manterem função renal adequada, com apropriada excreção de sódio<sup>69</sup>. Piora da ICC em pacientes hiponatrêmicos foi observada após utilização de drogas que inibem a síntese de prostaglandina, como a indometacina<sup>88</sup>. Houve queda no índice cardíaco e a resistência vascular sistêmica assim como a pressão de capilar pulmonar aumentaram.

Por causa da sua relação com a hiponatremia, os metabólitos da prostaglandina são marcadores prognósticos acurados - embora não independentes - em pacientes com ICC crônica<sup>67</sup>.

**Endotelinas** - Um potente vasoconstritor produzido por células do endotélio vascular, chamado endotelina, foi descrito por Yanagisawa e cols.<sup>113</sup> em 1988. Hoje sabe-se que existem pelo menos quatro isoformas distintas (ET-1, ET-2, ET-3 e uma forma vasoativa intestinal)<sup>69</sup>. Uma vez liberadas, apresentam grande variedade de efeitos sobre os sistemas cardiovascular, renal, pulmonar e neuroendócrino, agindo em dois receptores distintos (ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>)<sup>69</sup>.

As endotelinas estão aumentadas cerca de três vezes nos pacientes com ICC<sup>114-116</sup> e correlacionam-se com a CF<sup>114,116</sup> e com o grau de hipertensão pulmonar<sup>117</sup>. Um precursor chamado *big* endotelina-1 foi importante preditor de mortalidade a curto prazo em pacientes com ICC avançada, superando variáveis hemodinâmicas e o FNA<sup>118</sup>. Bloqueadores dos receptores de endotelina e inibidores da enzima conversora de endotelina têm sido desenvolvidos e devem ajudar a esclarecer o papel das endotelinas na gênese e prognóstico da ICC<sup>69,119</sup>.

**Citocinas** - Alguns mediadores peptídicos como fatores de crescimento e citocinas inflamatórias têm importantes efeitos sobre o miocárdio e vasos sanguíneos e parecem estar envolvidos na gênese da ICC<sup>120</sup>. Fatores de crescimento podem causar hipertrofia associada a expressão de genes fetais<sup>120</sup>. Citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa, podem causar dano miocárdico imediato *in vitro*<sup>120</sup> e estão aumentadas na ICC<sup>121</sup>. Outra citocina inflamatória, a beta interleucina-1, causa hipertrofia miocárdica *in vitro*<sup>122</sup>.

As citocinas poderiam estar implicadas, a longo prazo, na remodelagem miocárdica e em alterações no tecido vascular<sup>120</sup>. Seu papel na fisiopatologia e prognóstico da ICC, entretanto, ainda está por ser definido.

### Função tireoidiana

Alterações no metabolismo dos hormônios tireoidianos, como hiper ou hipotireoidismo, são conhecidas como causa ou fatores precipitantes de ICC<sup>123</sup>. Observou-se, ultimamente, que estes hormônios têm também valor prognóstico. Hamilton e cols.<sup>124</sup> avaliaram na ICC, a situação chamada de “estado de doença eutireoideia” caracterizada por triiodotironina (T<sub>3</sub>) ou índice de T<sub>3</sub> baixos, T<sub>3</sub> reverso elevado, tirotropina (TSH) normal e tiroxina (T<sub>4</sub>) variável. Eles estudaram 84 pacientes admitidos na unidade coronariana com ICC grave e relataram que a diminuição da relação índice de T<sub>3</sub> livre/T<sub>3</sub> reverso foi importante preditor de mortalidade a curto prazo, superando variáveis como FE, sódio sérico e variáveis hemodinâmicas.

### Arritmias cardíacas

Pacientes com ICC grave têm alta incidência de arritmias ventriculares quando avaliados através de eletrocardiografia dinâmica<sup>20,24,125,126</sup>. Extra-sístoles ventriculares multifocais e pareadas são comuns e arritmias mais complexas, como as taquicardias ventriculares não sustentadas (TVNS), são encontradas em cerca de 50% dos indivíduos<sup>125</sup>.

É sabido que a frequência e complexidade dos batimentos ectópicos ventriculares não são responsáveis diretas pela maior mortalidade, mas apenas refletem a gravidade hemodinâmica e funcional da doença, estando relacionadas ao grau de comprometimento da função ventricular<sup>61,127</sup>. De fato, a utilização de drogas antiarrítmicas do grupo I-C, em pacientes assintomáticos, com arritmias ventriculares frequen-

tes, infarto do miocárdio prévio e baixa FE, provocou aumento da mortalidade, apesar de conseguir suprimir as arritmias<sup>128</sup>.

A presença dessas arritmias, contudo, fornece informações prognósticas adicionais, mesmo na era trombolítica. Dados do estudo GISSI<sup>129</sup> mostram que, em pacientes pós-infarto, com FE <35%, a presença de 10 ou mais batimentos ectópicos por hora ou ectopia ventricular complexa está associada a aumento de 2,1 a 2,4 vezes do risco de morte súbita.

A presença de TVNS confere aumento de três vezes no risco de morte<sup>130</sup>, e tem sido descrita como preditora independente de morte súbita<sup>131</sup>. A mortalidade anual de pacientes com infarto do miocárdio prévio, FE <30% e presença de TVNS chega a 40%, comparada a 20% naqueles sem TVNS<sup>126,130</sup>.

Taquicardia ventricular monomórfica sustentada ocorre em aproximadamente 9% dos pacientes com ICC grave, encaminhados para transplante cardíaco<sup>132</sup>. A sua presença identifica um grupo com alta probabilidade de recorrência de arritmia e de morte súbita<sup>133,134</sup>. Fibrilação ventricular geralmente ocorre na presença de isquemia miocárdica aguda ou grave disfunção ventricular. Assim como as taquicardias ventriculares sustentadas, apresentam alto índice de recorrências, justificando terapêutica agressiva<sup>134</sup>.

Arritmias atriais também têm sido associadas a pior prognóstico. A presença de fibrilação atrial esteve relacionada a maior incidência de fenômenos embólicos e morte súbita, na maioria dos estudos sobre ICC<sup>135</sup>. Exceção a este achado foram os estudos dos Veteranos que, entretanto, não incluíram pacientes em CF IV<sup>136</sup>.

Bloqueio de ramo esquerdo (BRE) foi descrito como importante fator prognóstico no estudo de Unverferth e cols.<sup>61</sup>. Em um estudo prospectivo, Franciosa<sup>62</sup> observou forte correlação entre eventos arrítmicos e presença de BRE no eletrocardiograma (ECG) basal. Segundo Hermann e Greenberg<sup>5</sup>, entretanto, a utilidade destes achados é limitada pela alta prevalência de anormalidades eletrocardiográficas na ICC.

**Estudo eletrofisiológico invasivo** - Este exame tem sido utilizado na tentativa de identificar pacientes de risco para morte súbita. Seu valor em pacientes com cardiomiopatia não está claro. Em metanálise de 12 estudos, feita por Kowey e cols.<sup>137</sup>, incluindo 926 pacientes com TVNS, um paciente em cada três teve arritmia sustentada induzida no estudo eletrofisiológico invasivo (taquicardia ventricular monomórfica sustentada). Durante o seguimento, 7% dos pacientes não indutíveis apresentaram eventos (taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular ou morte súbita), comparados com 18% dos indutíveis. Entretanto, a utilização de drogas antiarrítmicas nos pacientes indutíveis prejudica a interpretação desses dados, em virtude da possibilidade de pró-arritmia.

**Eletrocardiograma de alta resolução** - No paciente com infarto prévio, a presença de pós-potenciais tardios está associada à indução de taquicardia no estudo eletrofisiológico e à incidência aumentada de eventos arrítmicos (morte súbita e taquicardia ventricular sustentada)<sup>138</sup>. A li-

mitação deste método é que apesar de apresentar elevado valor preditivo negativo<sup>126</sup>, seu valor preditivo positivo é baixo<sup>139</sup>. A sua acurácia pode ser melhorada quando seus resultados são combinados a dados de função ventricular, principalmente a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE)<sup>140,141</sup>.

Em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada não isquêmica, com história de taquicardia ventricular sustentada, a prevalência de pós-potenciais é alta, chegando a 80%<sup>142</sup>. Já em pacientes com TVNS, a presença de pós-potenciais é variável, e não parece prever a ocorrência de morte súbita<sup>143</sup>. Mancini e cols.<sup>144</sup> avaliaram o valor prognóstico do ECG de alta resolução (ECG-AR) em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica. Dos 66 pacientes com exame normal, nenhum apresentou eventos arrítmicos durante o seguimento. Já entre os 20 pacientes com exame anormal, quatro tiveram taquicardia ventricular e cinco morreram subitamente. Em análise multivariada, o ECG-AR foi preditor prognóstico independente. É interessante notar que entre os pacientes com exame anormal, nove tinham história prévia de taquicardia ventricular ou morte súbita contra apenas um entre aqueles com exame normal.

Outros autores obtiveram resultados diferentes. Yi e cols.<sup>145</sup>, estudando pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, demonstraram que ECG-AR anormal foi capaz de identificar pacientes que evoluíram com progressão da ICC, mas não identificou os pacientes vítimas de morte súbita.

**Dispersão do intervalo QT** - Este método tem sido apontado por alguns autores como importante variável prognóstica na ICC<sup>146,147</sup>. Barr e cols.<sup>146</sup> demonstraram que indivíduos que morreram subitamente tinham maior dispersão do QT (média de 98,6ms) que aqueles que sobreviveram (média de 53,1ms) ou que morreram por progressão da ICC (média de 66,7ms). Pinsky e cols.<sup>147</sup>, em pacientes que aguardavam transplante, observaram que dispersão do QT maior que 140ms foi importante preditor de morte, tanto súbita como por progressão da ICC.

### Disfunção autonômica

O balanço autonômico sobre o coração tem sido avaliado de forma consistente através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), utilizando medidas no domínio de tempo e no domínio de frequência (análise espectral). Em pacientes com ICC, a VFC encontra-se bastante reduzida - refletindo hiperatividade simpática e diminuição da atividade vagal - correlacionando-se com a gravidade da doença<sup>148-150</sup>. Vários autores encontraram correlação da VFC com a FEVE<sup>148,150</sup> e com o nível plasmático de noradrenalina<sup>149,151</sup>. Kienzle e cols.<sup>151</sup> não encontraram correlação entre VFC e FE ou CF. No entanto, observaram forte correlação negativa com indicadores de excitação simpáti-

ca, atividade simpática neuromuscular e noradrenalina plasmática.

Nos últimos cinco anos, demonstrou-se que a VFC tem importante valor prognóstico na ICC<sup>149,152-154</sup>. Em que pese o pequeno número de pacientes nessas séries - a maior delas é constituída por 102 pacientes<sup>153</sup> - os resultados têm sido consistentes. Binder e cols.<sup>152</sup>, estudando pacientes que aguardavam transplante cardíaco, observaram que pacientes com SDANN (um índice de VFC no domínio de tempo) de 55ms apresentavam um aumento no risco de morte de 20 vezes. Os autores sugerem que as medidas de VFC são superiores a outros fatores prognósticos como FE, pressão de capilar pulmonar, índice cardíaco e sódio sérico. Mortara e cols.<sup>149</sup>, estudando pacientes antes e logo após transplante cardíaco, encontraram resultados semelhantes.

Recentemente, Ponikowski e cols.<sup>153</sup> demonstraram que a VFC é um fator prognóstico independente em pacientes com ICC secundária a cardiomiopatia dilatada, isquêmica ou idiopática. Pacientes com SDNN (outro índice no domínio de tempo) menor que 100ms apresentaram risco de morte 3,8 vezes maior que aqueles com índice acima deste valor. Em outro estudo recente, Fauchier e cols.<sup>154</sup> observaram que, em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, a análise da VFC podia identificar indivíduos com maior risco de morte ou evolução para transplante cardíaco. Nesse estudo a VFC estava reduzida, mesmo nos pacientes sem insuficiência cardíaca manifesta. No entanto, essa redução era muito mais pronunciada quando havia deterioração do estado hemodinâmico.

Ressaltamos que, na maioria desses estudos, a VFC esteve relacionada ao grau de disfunção ventricular e não à presença de arritmias cardíacas<sup>148-150,154</sup>. De fato, em estudo realizado por Fei e cols.<sup>150</sup>, as medidas de VFC não foram predictoras de morte súbita em pacientes com cardiomiopatia dilatada, isquêmica ou idiopática, seguidos por um ano.

### Comentários finais

A ICC é uma síndrome potencialmente letal, cuja prevalência está em ascensão no mundo todo. A estratificação do risco de morte é essencial para identificar precocemente os indivíduos com maior chance de eventos adversos, de modo que, uma terapia mais agressiva ou mesmo intervenções extremas como uso de desfibriladores implantáveis, transplante cardíaco ou drogas em investigação, possam ser utilizadas.

A etiologia da ICC, o perfil demográfico do paciente e a presença de co-morbidades influenciam o prognóstico, sendo necessária uma investigação minuciosa, individualizada, de modo a se detectar anormalidades que possam ser corrigidas. Pacientes que não respondem à terapia convencional ou cuja etiologia não está esclarecida devem ser encaminhados a centros especializados ou a profissionais com experiência na área de insuficiência cardíaca e cardiomiopatias.

## Referências

1. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB - The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-6.
2. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D - The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 6A-13A.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer - Coordenação de Programas de Controle do Câncer/Pró-Onco. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 1997. Rio de Janeiro, 1997.
4. Abraham WT, Bristow MR - Specialized centers for heart failure management. *Circulation* 1997; 96: 2755-7.
5. Hermann DD, Greenberg BH - Prognostic factors. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chattenjee K, Coats AJS, eds - Heart Failure. New York: Churchill Livingstone, 1997: 439-54.
6. Schocken DD, Arrieta MI, Leverton PE, Ross EA - Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
7. Barreto ACP, Arteaga E, Mady C, Ianni BM, Bellotti G, Pileggi F - Sexo masculino: fator prognóstico na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60: 225-7.
8. Mady C - Insuficiência cardíaca: história natural e prognóstico. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 515-7.
9. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al, for the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators - Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 14A-19A.
10. The SOLVD investigators - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 294-302.
11. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA, et al - Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1781-8.
12. DeMaria R, Gavazzi A, Recalcati F, et al - Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1993; 72: 580-5.
13. Lindenfeld J, Krause-Steinrauf H, Salerno J - Where are all the women with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1417-9.
14. Nicklas JM, Benedict C, Johnstone DE, et al - Relationship between neurohumoral profile and one year mortality in patients with congestive heart failure and/or left ventricular dysfunction. *Circulation* 1991; 84(suppl II): II-468.
15. Hughes CV, Wong M, Johnson GJ, Cohn JN - Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure. *Circulation* 1993; 87(suppl VI): 111-6.
16. Fein FS, Sonnenblick EH - Diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drug Ther* 1994; 8: 65-9.
17. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP - Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
18. Golper TA - Dialysis and hemofiltration for congestive heart failure. In: Hosenpud JD, Greenberg BH, eds - Congestive Heart Failure. Pathophysiology, Diagnosis and Comprehensive Approach to Management. New York: Springer-Verlag, 1994: 568.
19. Canaud B, Cristol JP, Klouche K, et al - Slow continuous ultrafiltration: a means of unmasking myocardial functional reserve in end-stage cardiac disease. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 79-83.
20. Domanski MJ, Garg R, Yusuf S - Prognosis in congestive heart failure. In: Hosenpud JD, Greenberg BH, eds - Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, and Comprehensive Approach to Management. New York: Springer-Verlag, 1994: 622-7.
21. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN - Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-6.
22. Itoh A, Saito M, Haze K, et al - Prognosis of patients with congestive heart failure: its determinants in various heart diseases in Japan. *Int Med* 1993; 31: 304-9.
23. Andersson B, Waagstein F - Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993; 126: 632-40.
24. Dargie HJ, Cleland JGF, Leckie BJ, Inglis CG, East BW, Ford I - Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75(suppl IV): IV-98.
25. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, et al - Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1002-8.
26. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G - Mechanism of death in heart failure: the vasodilator-heart failure trials. *Circulation* 1993; 87(suppl VI): VI-24.
27. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al - Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
28. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA - Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 421-6.
29. Bingisser R, Candinas R, Schneider J, Hess OM - Risk factors for systolic dysfunction and ventricular dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1994; 44: 225-9.
30. Barreto ACP, da Luz PL, de Oliveira SA, et al - Determinants of survival in endomyocardial fibrosis. *Circulation* 1989; 80(suppl I): 177.
31. Mady C, Cardisso RH, Barreto AC, et al - Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: 3098.
32. Hosenpud JD - Restrictive cardiomyopathy. In: Zipes DP, Rowlands DJ, eds - Progress in Cardiology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989: 91.
33. Barreto ACP, Precoma D, Serro-Azul JB, et al - Amiloidose cardíaca: uma doença de muitas faces e diferentes prognósticos. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69: 89-93.
34. CONSENSUS Trial Study Group - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
35. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al - Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT I). *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
36. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al - Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87(suppl VI): 5.
37. Smith RF, Johnson G, Ziesche S, et al - Functional capacity in heart failure: comparison of methods for assessment and their relations to other indexes of heart failure. *Circulation* 1993; 87(suppl VI): 88.
38. Cohn JN, Johnson G - Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT study. *Circulation* 1990; 81(suppl III): 48.
39. Brogan WC, Hillis LD, Flores ED, Lange RA - The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992; 92: 627-30.
40. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A - Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-31.
41. Spinar J, Vitovec J, Spac J, Blaha M, Spiranova L, Toman J - Non-invasive prognostic factors in chronic heart failure: one-year survival of 300 patients with a diagnosis of chronic heart failure due to ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 56: 283-8.
42. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al - Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-70.
43. Cintron G, Johnson G, Francis G, et al - Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (suppl VI): 17.
44. DiSalvo TG, Mathier M, Semigram MJ, Dec GW - Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1143-8.
45. Szlachcic J, Massie B, Kramer B, et al - Correlates and prognostic indicators of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1037-42.
46. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, et al - Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-82.
47. McDonagh TA, Dargie HJ - Role of exercise testing. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chattenjee K, Coats AJS, eds. Heart Failure. New York: Churchill Livingstone, 1997: 455-60.
48. Roul G, Moulignon ME, Bareiss P, et al - Exercise peak VO<sub>2</sub> determination in chronic heart failure: is it still of value? *Eur Heart J* 1994; 15: 495-9.
49. Committee on Evaluation and Management of Heart Failure - Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-98.
50. Yazbek Jr P, Diamant J, Haesbisch H, et al - Ergoespirometria como método de predição do comportamento evolutivo da miocardiopatia isquêmica, chagásica e idiopática. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57: 451-8.
51. Mady C, Cardisso RH, Barreto AC, et al - Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: 3098.
52. Wilson JR, Schwartz JS, St. John Sutton M, et al - Prognosis in severe heart failure:



- relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 403.
53. Franciosa J, Wilen M, Baker B - Functional capacity and long-term survival in chronic left ventricular failure. *Circulation* 1983; 68(suppl III): III-149.
54. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PI, et al - The 6 minutes walk: a new measure of exercise capacity in patients with heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-23.
55. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA - Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J* 1986; 292: 653-7.
56. Oliveira Jr MT, Guimarães GV, Barreto ACP - Teste de seis minutos em insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67: 373-4.
57. Sueta CA, Gheorghide M, Adams KF, et al - Safety and efficacy of epoprostenol in patients with severe congestive heart failure. *Epoprostenol Multicenter Research Group. Am J Cardiol* 1995; 75: 34A.
58. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al - Prediction of mortality and morbidity with a six minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-6.
59. Massie B, Ports T, Chatterjee K, et al - Long-term vasodilator therapy for heart failure: clinical response and its relationship to hemodynamic measurements. *Circulation* 1981; 63: 269-74.
60. Creager MA, Faxon DP, Halperin JL - Determinants of clinical response and survival in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Am Heart J* 1982; 104: 1147-51.
61. Unverferth DV, Magorin RD, Moeschberger ML, et al - Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-51.
62. Franciosa JA - Why patients with heart failure die: hemodynamic and functional determinants of survival. *Circulation* 1987; 75(suppl IV): IV-20.
63. Lee WH, Packer M - Prognostic significance of serum sodium concentration and its modifications by converting enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-67.
64. Lee WH, Packer M - Importance of right ventricular function as the primary determinant of clinical response and long-term survival in patients with severe heart failure treated with converting-enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 461.
65. Franciosa JA, Park M, Levine TB - Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-7.
66. Furberg CD, Yusuf S, Thom T - Potential for altering the natural history of congestive heart failure: need for large clinical trials. *Am J Cardiol* 1985; 55: 45A.
67. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML - Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75(suppl IV): IV80-IV92.
68. Anand IS - Pathogenesis of salt and water retention in the congestive heart failure syndrome. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, eds - *Heart Failure*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 155-71.
69. Francis GS - Vasoactive hormone systems. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, eds - *Heart Failure*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 215-34.
70. Thomas J, Marks B - Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41: 233-43.
71. Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN - Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 104: 725-9.
72. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al - Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87(suppl VI): 40-4.
73. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al - Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy, MDC). *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
74. CIBIS Investigators and Committees - A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
75. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al - The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
76. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al - Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. The Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA). *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
77. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al - Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. The US Carvedilol Heart Failure Study. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
78. Lechat P, for the CIBIS Investigators and Committees - The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). The Second Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America, Boca Raton - FL - USA, September 15th, 1998.
79. Lambert H, Meyer J, Erbel R - Long-term hemodynamics effects of prenalterol in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1984; 69: 298-302.
80. Roubin GS, Choong CVP, Devenish-Mearis S, et al - Beta-adrenergic stimulation of the failing ventricle: a double-blind, randomized trial of sustained oral therapy with pirbuterol. *Circulation* 1984; 69: 955-9.
81. Mettauer B, Rouleau JL, Burgess JH - Detrimental arrhythmogenic and sustained beneficial hemodynamics effects of oral salbutamol in patients with chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1985; 109: 840-4.
82. Cody RJ, Laragh JH - Use of captopril to estimate renin-angiotensin-aldosterone activity in the pathophysiology of chronic heart failure. *Am Heart J* 1982; 104: 1184-8.
83. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH - Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 645-9.
84. Kluger VJ, Cody RJ, Laragh JH - The contributions of sympathetic tone and the renin-angiotensin system to severe chronic congestive heart failure: responses to specific inhibitors (prazosin and captopril). *Am J Cardiol* 1982; 49: 1667-71.
85. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al - Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669.
86. 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.
87. Levine TB, Franciosa JA, Vrobel T, Cohn JN - Hyponatremia as a marker for high renin heart failure. *Br Heart J* 1982; 47: 161-5.
88. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH - Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310: 347.
89. Packer M, Medina N, Yushak M - Relation between serum sodium concentration and the hemodynamic and clinical responses to converting enzyme inhibition with captopril in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1035-9.
90. Packer M, Medina N, Yushak M - Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 1984; 100: 782-6.
91. Riegger GAJ, Leibau G, Koehsiek K - Antidiuretic hormone in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 72: 49-53.
92. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, Bichet D, Berl T, Schrier RW - Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1981; 305: 263-7.
93. Villacorta H, Rocha N, Cardoso R, et al - Evolução intra-hospitalar e seguimento pós-alta de pacientes idosos atendidos com insuficiência cardíaca congestiva na unidade de emergência. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70: 167-71.
94. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmson L - Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-5.
95. Greenberg BH, Quinones MA, Koipillai C, et al - Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573-8.
96. The RALES Investigators - Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-7.
97. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Cohn JN - Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1385-9.
98. Lang RE, Tholken H, Ganten D, et al - Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-9.
99. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC - Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62: 191-5.
100. Bates ER, Shenker EY, Grekin RJ - Plasma atrial natriuretic factor levels are markedly elevated in humans with biventricular dysfunction. *Circulation* 1985; 72(suppl III): 411.
101. Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ - Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest* 1985; 76: 1684-8.
102. Burnett JC, Kao PC, Hu C, et al - Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231: 1145-9.
103. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, et al - Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-8.
104. Hall C, Rouleau JL, Moye L, et al - N-terminal pro-atrial natriuretic factor. An independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1934-8.
105. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H - A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
106. Kambayashi Y, Nakao K, Kukoyama M, et al - Isolation and sequence determina-

- tion of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 359: 341-5.
107. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al - Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
108. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al - Ventricular expression of brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy: an immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens using specific monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1993; 142: 107-16.
109. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al - Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581-8.
110. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, Dargie HJ - Natriuretic peptides, left ventricular dysfunction and mortality: a population-based study. *J Cardiac Fail* 1998; 4(suppl 1): 51.
111. Stanek B, Punzengruber C, Silberbauer K - Increase in bicyclic prostaglandin E<sub>2</sub> metabolite in congestive heart failure in response to captopril. *Clin Cardiol* 1989; 12: 97-102.
112. Punzengruber C, Stanek B, Sinzinger H, Silberbauer K - Bicyclic prostaglandin E<sub>2</sub> metabolite in congestive heart failure and relation to vasoconstrictor neurohumoral principles. *Am J Cardiol* 1986; 57: 619-23.
113. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al - A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-7.
114. Hiroe M, Hirata Y, Fujita N, et al - Plasma endothelin 1 levels in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1114-8.
115. Lerman A, Kubo SH, Tschumperlin LK, Burnett JC - Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 849-54.
116. Wei C-M, Lerman A, Rodeheffer RJ, et al - Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580-5.
117. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R - Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504-8.
118. Pacher R, Stanek B, Hülsman M, et al - Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633-41.
119. Wada A, Tsutomoto T, Fukai D, et al - Comparison of the effects of selective endothelin ETa and ETb receptor antagonists in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1385-92.
120. Colucci WS, Braunwald E - Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E - Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5ª edição. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 394.
121. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M - Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
122. Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS - Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 1093-7.
123. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J - Precipitating factors leading to decompensation of heart failure: traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2013-6.
124. Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, et al - Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 91-5.
125. Chakko S, de Nadena E, Kessler K, Myerburg R - Ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1989; 12: 525-9.
126. Gilman JK, Jalal S, Naccarelli GV - Predicting and preventing sudden death from cardiac causes. *Circulation* 1994; 90: 1083-7.
127. Hallstrom AL, Pratt CM, Greene HL, et al - Relations between heart failure, ejection fraction, arrhythmia suppression and mortality: analysis of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1250-5.
128. Echt DS, Leibson PR, Mitchell LB, et al - Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
129. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi G, et al - Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. *Circulation* 1993; 87: 312-22.
130. Bigger JT Jr - Why patients with heart failure die: Arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75(suppl IV): IV-28.
131. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al - Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure: independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA investigators. *Circulation* 1996; 94: 3198-203.
132. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB - Prognostic guidelines in patients with dilated or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-8.
133. Constantin L, Martins JB, Kienzle MG, et al - Induced sustained ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy: dependence on clinical presentation and response to antiarrhythmic agents. *PACE* 1989; 12: 776-80.
134. Gill JS, Camm JA - Management of arrhythmias in patients with heart failure: evaluation and treatment with drugs and devices. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chattenjee K, Coats AJS, eds - Heart Failure. New York: Churchill Livingstone, 1997: 747-58.
135. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW - Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40.
136. Carson PE, Johnson GR, Dunkman B, et al - The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. *Circulation* 1993; 87(suppl VI): 102.
137. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ - Does programmed stimulation really help in the evaluation of patients with nonsustained ventricular tachycardia? Results of a meta-analysis. *Am Heart J* 1992; 123: 481-5.
138. McClements TA, Adgey AAJ - Value of signal averaged electrocardiography, radionuclide, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1419-27.
139. Buckingham TA, Ghosh S, Homan SM, et al - Independent value of signal averaged electrocardiography and left ventricular function in identifying patients with sustained ventricular tachycardia with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 159: 568-71.
140. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL - Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 531-8.
141. Farrel TG, Bashir Y, Cripps T, et al - Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
142. Denereaz D, Zimmerman M, Adamec R - Significance of ventricular late potentials in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 14: 895-901.
143. Meinertz T, Treese N, Kasper W, et al - Determinants of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 56: 337-41.
144. Mancini DM, Wong KL, Simson MB - Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with non-ischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87: 1083-92.
145. Yi G, Keeling PJ, Goldman JF, et al - Prognostic significance of spectral turbulence analysis of the signal averaged electrocardiogram in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 494-8.
146. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD - QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-9.
147. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS - QT dispersion as a marker of risk in patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1576-84.
148. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ - Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 67: 482-5.
149. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, et al - Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after transplantation. *Br Heart J* 1994; 71: 422-30.
150. Fei L, Keeling PJ, Gill JS, et al - Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 322-8.
151. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ - Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 761-7.
152. Binder T, Frey B, Porenta G, et al - Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *PACE* 1992; 15: 2215-20.
153. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al - Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1645-50.
154. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP - Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1009-14.