

Agentes Inotrópicos Positivos na Insuficiência Cardíaca. Evidências Farmacológico-Clínicas para a Prática Médica

Luis Eduardo Rohde, Jorge Pinto Ribeiro
Porto Alegre, RS

O manejo medicamentoso de portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) por disfunção sistólica vem sofrendo modificações significativas nos últimos 30 anos¹. A síndrome foi primariamente descrita com base no conhecimento de conceitos hemodinâmicos, como pré-carga, contratilidade e pós-carga e, por essa razão, as estratégias terapêuticas para o seu manejo foram delineadas para corrigirem os desarranjos clínicos decorrentes das alterações nestas variáveis. Essas anormalidades podem explicar os sinais e sintomas da síndrome, mas, em determinadas circunstâncias, não são suficientes para explicar a progressão da doença e, em última instância, a morte do paciente². Dentre outros aspectos, a baixa capacidade funcional, a ativação neuro-humoral e a alta prevalência de arritmias ventriculares também devem ser consideradas no planejamento terapêutico.

Durante a década de 80, vários agentes inotrópicos positivos foram testados clinicamente na expectativa de que, controlando um problema fundamental, a contratilidade miocárdica, a história natural da insuficiência cardíaca poderia ser alterada. Entretanto, estudos controlados mostraram que a melhora de variáveis hemodinâmicas não se correlaciona, necessariamente, com a melhora sintomática³ e esta não se associa igualmente com melhor prognóstico⁴. Da mesma forma, o controle de arritmias pode não garantir redução correspondente na mortalidade⁵. Nesse sentido, a eficácia de um agente inotrópico positivo na ICC deve ser considerada quanto ao seu efeito nas variáveis hemodinâmicas, na capacidade funcional, no eixo neuro-humoral, nas arritmias ventriculares e, principalmente, seu impacto na sobrevida.

Digitálicos

Os glicosídeos cardíacos foram largamente utilizados nos últimos dois séculos no manejo da ICC, porém o papel destes agentes vem sendo reavaliado nos últimos 25 anos, desde a introdução de novas classes farmacológicas no tratamento dessa síndrome^{6,7}. Nos anos 80, foi realizado uma série de estudos controlados⁸⁻¹⁰ com desfechos clínicos, como melhora sintomática ou melhora da capaci-

dade funcional, obtendo-se resultados conflitantes quanto à eficácia e segurança do uso dos digitálicos. Essas diferenças provavelmente foram encontradas pela falta de critérios rígidos de seleção dos pacientes. Observou-se, entretanto, que os pacientes com disfunção ventricular esquerda grave respondiam de forma mais consistente ao digital. Gheorghide e col⁷ observaram que a administração de digoxina a pacientes que com classe funcional (CF) IV (NYHA) que haviam sido previamente tratados com diuréticos e vasodilatadores resultava em melhora hemodinâmica maior naqueles com pior perfil hemodinâmico. Mais tarde, também observou-se que pacientes com CF mais baixa eram os que melhor respondiam aos digitálicos¹¹. Porém foram necessários vários ensaios para definir o real papel dos digitálicos na ICC (tab. I).

Estudos comparativos com outras drogas - Em 1988, o Grupo Multicêntrico de Pesquisa do Captopril-Digoxina¹² publicou ensaio clínico comparando digoxina, captopril e placebo em 464 pacientes com ICC com CF I e II (85% dos pacientes) da NYHA. O grupo alocado para receber captopril teve uma melhora significativa na duração de exercício e na classificação funcional, o que não aconteceu com os que receberam digoxina. Esse último grupo, por sua vez, apresentou um aumento pequeno (4%) mas significativo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE). Cabe ressaltar que foram excluídos da randomização aqueles que, após a retirada de seu tratamento habitual, tiveram deterioração do quadro clínico, pacientes que teriam, por conseguinte, efeitos potencialmente benéficos com o uso de digoxina. No mesmo ano, o Grupo Alemão e Austríaco do Xamoterol¹³, um agonista b₁ parcial, publicou ensaio clínico duplo-cego randomizado, comparando o uso de digoxina, xamoterol e placebo em 433 pacientes com ICC CF I-III. Após acompanhamento de 6 meses, os grupos que receberam digoxina e xamoterol demonstraram melhora dos sintomas clínicos de descompensação, mas apenas o último teve melhora no desempenho durante o exercício (carga máxima e tempo de exercício). Esse efeito do xamoterol também foi atribuído à ação b-bloqueadora inerente à droga em um grupo de pacientes onde a etiologia isquêmica de ICC era considerável. Davies e col¹⁴ compararam digoxina com enalapril em 145 pacientes com ICC CF II e III, após a estabilização com furosemide. Após 14 semanas de tratamento, o número de pacientes que teve melhora clínica, aferida pela CF, pelo desempenho ao teste ergométrico e

Tabela I - Ensaios clínicos com digoxina em insuficiência cardíaca

Referências	Amostra	Randomização	Resultados
Captopril Digoxin Multicenter Research Group (1988)	n=464 FE<40% CF I e II	Digoxin x captopril x placebo	Melhora funcional apenas no grupo alocado ao captopril. ↑ da FE com digoxina
The German and Austrian Xamoterol Group (1988)	n=433 ICC CF I e II sem avaliação da FE	Digoxina x xamoterol x placebo	Melhora no tempo e carga de exercício com xamoterol
Milrinone Multicenter Trial Group (1989)	n=280 FE<40% CF III e IV	Digoxina x milrinone x ambas x placebo	↑ de descompensação com uso isolado das 2 drogas. ↑ de arritmias ventriculares com milrinome
Enalapril x Digoxin Study Group (1991)	n=145 FE média de 31% c/digoxina e de 28% c/enalapril. CF II e III	Digoxina x enalapril x placebo	Melhora funcional e de FE com digoxina e enalapril. Menos pacientes deterioraram no grupo do enalapril
Captopril and Digoxin Study - CADs (1992)	ICC secundária à cardiopatia isquêmica CF II e III	Digoxina x captopril x placebo	Melhora subjetiva e objetiva com digoxina em relação ao captopril com seguimento de 1 ano
PROVED (1992)	n=88 FE<35% c/ICC leve/moderada em uso de digoxina e sem IECA	Retirada de digoxina x continuação do tratamento	Piora da ICC foi 2 vezes maior no grupo que suspendeu digoxina
RADIANCE (1993)	n=178 FE<35%, CF II e III em uso de digoxina e IECA	Retirada de digoxina x continuação do tratamento	Deterioração clínica significativa no grupo que suspendeu digoxina (RR=5,9).

pelas dimensões ecocardiográficas foi semelhante entre os dois grupos.

Significativamente menos pacientes tiveram deterioração clínica no grupo tratado com enalapril. Recentemente, Drexler e col¹⁵ apresentaram resultados preliminares de um estudo que comparou o efeito a longo prazo (1 ano) do uso de digoxina, captopril e placebo na qualidade de vida, nos sintomas clínicos e na tolerância ao exercício de pacientes com ICC moderada (CF II e III) secundária à cardiopatia isquêmica. O tratamento com digoxina melhorou significativamente a sensação de bem-estar e obteve melhor pontuação em um escore de sintomas. Houve melhora na CF em 46% dos pacientes em uso de digoxina, 37% em uso de captopril e 28% em uso de placebo ($p<0,05$ vs captopril e placebo). A tolerância ao exercício não se alterou com nenhuma das intervenções. Os estudos que avaliaram os digitálicos e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) em pacientes com ICC leve a moderada e em ritmo sinusal demonstraram que seus efeitos, do ponto de vista funcional e hemodinâmico, são benéficos, semelhantes em alguns aspectos e complementares em outros.

Estudos com digoxina associada a outras drogas - Di Bianco e col⁴ avaliaram 230 pacientes com CF predominante III e IV e compararam digoxina, milrinone (um inibidor da fosfodiesterase), ambos e placebo. Tanto digoxina como milrinone tiveram impacto semelhante nos aspectos funcionais, mas apenas o grupo da digoxina aumentou a FE (1,7%, $p<0,01$). As arritmias ventriculares ocorreram

mais freqüentemente nos pacientes que receberam milrinone (18% vs 4%, $p<0,03$), sugerindo efeito adverso na mortalidade nesse grupo. Uma série de outros estudos^{11,16-18} tem documentado que o acréscimo de digoxina a um regime estabelecido de diuréticos e/ou vasodilatadores produz efeitos positivos na capacidade funcional e variáveis hemodinâmicas ou neuro-humorais. Gheorghiadu e col¹⁹, estudando ação da administração intravenosa de captopril e digoxina em pacientes com ICC grave em repouso e no exercício, sugerem existência de efeitos hemodinâmicos benéficos independentes e sinérgicos dessas drogas.

Estudos com retirada de digoxina - Pugh e col¹⁸ conduziram ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado para avaliar o efeito da retirada e da reintrodução de digoxina, após o uso crônico, em um grupo de 44 pacientes com ICC. Não se evidenciou deterioração clínica durante o estudo na maioria dos pacientes (64%), ocorrendo em apenas 25% após a retirada da droga e sendo necessária sua reinstituição em 5% dos casos. O PROVED²⁰ (*Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin*) foi um ensaio clínico, multicêntrico, randomizado e duplo-cego de retirada de digoxina em 88 pacientes com ICC leve a moderada, em ritmo sinusal e com disfunção ventricular esquerda (FE <35%). A piora da ICC, aferida por aumento na necessidade de diuréticos e de cuidados em salas de emergência e hospitalizações, ocorreu duas vezes mais no grupo que cessou uso de digital (grupo placebo

- 39% vs 19%, $p=0,02$). Neste ensaio, nenhum dos pacientes usava IECA. O RADIANCE²¹ (*Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme*), foi um ensaio que envolveu 178 pacientes com ICC CF II e III e FE >35%, em ritmo sinusal, estáveis clinicamente e em tratamento com digitálicos, diuréticos e inibidores da convertase, com alocação para a retirada do digital. Houve piora da ICC em 23 (25%) dos pacientes que descontinuaram o uso de digital em comparação com piora em apenas 4 daqueles que continuaram recebendo (risco relativo de 5,9 com intervalo de confiança de 2,1 a 17,2). Também houve deterioração da capacidade funcional, piora em escores de qualidade de vida, diminuição da FE e aumento da frequência cardíaca no grupo placebo.

Estudos de sobrevida - Nenhum estudo avaliou o efeito dos digitálicos na sobrevida de pacientes com ICC, dada a necessidade de um número de pacientes muito grande para a detecção de diferenças sutis nas taxas de mortalidade. Essa questão está sendo investigada pelo *Digitalis Investigators Group* (DIG) em um ensaio clínico que deverá arrolar em torno de 8.000 pacientes com FE >45% e em uso de inibidor da convertase e cujos resultados preliminares deverão estar à disposição em 1995.

Implicações clínicas - A maioria dos pacientes com sintomas decorrentes de ICC por disfunção sistólica, terá efeitos hemodinâmicos e funcionais benéficos com a adição de digitálicos, a um esquema terapêutico que inclua diuréticos e vasodilatadores. Cabe ressaltar que a prescrição dos glicosídeos cardíacos não é justificada com base em uma melhora de sobrevida, o que só foi documentado para terapêutica vasodilatadora^{22,23}.

Drogas simpaticomiméticas

Dopamina - Na rota metabólica das catecolaminas, a dopamina é o precursor imediato da norepinefrina. Seus efeitos são dose-dependentes: em dose menores que 2mg/kg/min a ação nos receptores dopaminérgicos-1 reduz a resistência vascular nos leitos renais, mesentéricos, cerebrais e coronarianos; em doses de 2 a 5mg/kg/min a ação nos receptores b_1 eleva o débito cardíaco (DC) predominantemente por efeito inotrópico positivo e, por fim, em doses acima de 5mg/kg/min tem ação nos receptores α_1 acarretando aumento na resistência vascular periférica (RVP) e conseqüente elevação da pressão arterial (PA)²⁴. A ação hemodinâmica no espectro de dose correspondente a ação inotrópico-positiva é bastante significativa, com um aumento de índice cardíaco de 26 a 28%²⁵. A determinação do mecanismo responsável pela melhora no desempenho ventricular em pacientes com ICC tem demonstrado um efeito marcante ao nível da tensão de parede no final

da sístole ventricular esquerda, um índice da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE), sugerindo que parte da ação hemodinâmica benéfica é mediada pela ativação dos receptores dopaminérgicos. O efeito natriurético e diurético da dopamina²⁵, quando utilizada em doses que ativam os receptores dopaminérgicos, é decorrente de alterações na vasculatura renal e trazem benefício adicional para pacientes com ICC. Por outro lado, a eficácia da dopamina no tratamento da ICC pode ser limitada pela vasoconstrição periférica mediada pela estimulação dos receptores α , levando a um aumento das pressões de enchimento do VE^{26,27}.

Dobutamina - Amina simpaticomimética sintética que estimula os receptores b_1 e 2 e receptores α . Quando administrada a pacientes com ICC, resulta em um aumento do DC e redução na RVP, sem alterar significativamente, na maioria das vezes, a PA²⁸. A comparação do efeito hemodinâmico a infusões agudas de várias aminas vasoativas tem demonstrado uma resposta mais adequada às situações de baixo DC com o uso de dobutamina. A dopamina, em doses ajustadas para alcançar incrementos similares do DC, acarreta em um aumento das pressões de enchimento do VE, podendo causar dessaturação significativa da hemoglobina²⁷. Em doses maiores que 4mg/kg/min, a dopamina tem efeito adicional sobre o DC e aumenta o número de extra-sístoles, achados esses que não se reproduzem com o uso de dobutamina. Da mesma forma, durante a infusão de doses de manutenção (24h), apenas a dobutamina mantém um aumento significativo do volume sistólico e do DC²⁹.

Apesar dos efeitos hemodinâmicos benéficos com infusões agudas, a dobutamina também é passível de taquifilaxia, perdendo parte de seus efeitos com infusões prolongadas e sendo inconveniente para tratamentos a longo prazo. No final dos anos 70 surgiram os primeiros relatos do uso intermitente de infusões curtas (72h) de dobutamina para o manejo crônico de ICC grave. Unverferth e col³⁰ estudaram o efeito após 6 meses das infusões intermitentes de dobutamina, demonstrando benefício hemodinâmico sustentado em uma parcela significativa dos pacientes. Posteriormente, o seu uso intermitente ambulatorial popularizou-se para o manejo da ICC refratária e, em especial, para aqueles em lista de espera para transplante cardíaco³¹. Krell e col³² estudaram 13 pacientes com ICC grave tratados com infusões semanais de dobutamina, demonstrando um aumento de 25% do DC e melhora funcional em mais de 50% dos pacientes. Após 13 semanas de tratamento, entretanto, 8 (61%) pacientes haviam morrido e, ao fim de 6 meses, apenas 3 estavam vivos. Este grupo³² tinha um perfil hemodinâmico basal bastante deteriorado quando comparado ao perfil dos outros estudos que testaram a infusão intermitente de dobutamina. Os autores questionam a universalização desta modalidade terapêutica no manejo da ICC. Cabe res-

saltar que todos os dados com delineamentos prospectivos não controlados. Dies e col³³ realizaram ensaio clínico randomizado e controlado de infusões semanais de 48h de dobutamina que foi terminado prematuramente porque 15 das 20 mortes ocorreram no grupo alocado para o uso de dobutamina em infusões intermitentes ambulatoriais.

Prenalterol, pirbuterol e salbutamol - Apesar de produzirem efeitos inotrópico-positivos pronunciados, os b-agonistas de posologia oral não se mostraram clinicamente efetivos para o tratamento da ICC em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos³⁴, dado o aparecimento de tolerância ao uso a médio e longo prazo e a indução de efeitos colaterais marcantes quando do uso em doses elevadas.

Xamoterol - O uso de agonistas parciais como inotrópicos positivos em ICC representa uma tentativa de se evitar o desenvolvimento de tolerância, um efeito indesejado comum à maioria dos b-agonistas de uso oral. O xamoterol é um agonista parcial dos receptores b_1 capaz de aumentar a contratilidade miocárdica e melhorar a função diastólica por um efeito relaxador da musculatura ventricular. Seu efeito no desempenho ao exercício foi avaliado inicialmente em um grupo de 433 pacientes com ICC leve a moderada, tendo se mostrado significativamente melhor que a digoxina e o placebo em relação ao tempo e carga alcançados¹³. Posteriormente, entretanto, em um estudo que incluiu 516 pacientes com ICC grave (CF III e IV), o xamoterol não se mostrou mais eficaz que o placebo em relação à melhora sintomática nem à carga e duração de exercício, tendo sido demonstrado um efeito deletério significativo sobre a mortalidade (9,3% no grupo do xamoterol vs 3,7% no grupo placebo³⁵).

Ibopamina - Droga análoga à dopamina, efetiva por via oral, com efeitos vasodilatadores proeminentes e inotrópico-positivos leves, que está sendo lançada no mercado brasileiro. A ação vasodilatadora é mediada por ativação de receptores pós-sinápticos dopaminérgicos e adrenérgicos b_2 , além de um efeito indireto pré-sináptico (a_2 e dopaminérgico-DA2), que inibe a liberação de norepinefrina. O efeito inotrópico positivo é mediado pela ação em receptores cardíacos b_1 e b_2 ³⁶. Decorrente da ação em múltiplos receptores, a ibopamina eleva o DC, reduz a RVP e aumenta o fluxo renal, sem causar alterações marcantes na PA e desencadeando uma modulação favorável no perfil neuro-humoral de pacientes com ICC³⁷. A comparação de ibopamina com digoxina, em um estudo randomizado e controlado com placebo em 60 pacientes com ICC CF I e II, demonstrou efeito benéfico e comparável em um escore de sinais e sintomas³⁸. Dei Cas e col³⁹ avaliaram o efeito da administração aguda e crônica de ibopamina em variáveis hemodinâmicas, funcionais e neuro-humorais em 25 pacientes com ICC CF II e III. Após

2 meses de tratamento com ibopamina, houve melhora de CF em 4 de 12 pacientes, ocorreu um aumento significativo do DC (infusão aguda, 35%, uso crônico, 21%) e do volume sistólico, com redução concomitante da RVP e pulmonar tanto em repouso como no exercício, houve melhora no perfil neuro-humoral, mas não ocorreu melhora do desempenho ao exercício. Dados preliminares do *Dutch Ibopamine Multicenter Trial* (DMIT)⁴⁰, que comparou ibopamina com digoxina em pacientes com ICC leve a moderada, mostram efeito benéfico da ibopamina sobre o tempo de exercício em pacientes com FE relativamente preservada, quando comparado com digoxina, tendo evidenciado, entretanto, uma frequência mais alta de deteriorações clínicas com a droga. Barabino e col⁴¹ compararam o efeito de ibopamina com captopril em pacientes idosos com ICC após 6 meses de tratamento, em um ensaio clínico duplo-cego, controlado com placebo. As duas drogas ativas foram igualmente eficazes na melhora na CF e em escores de sintomas. As complicações não foram diferentes entre o tratamento com captopril ou ibopamina.

Implicações clínicas - O uso de dobutamina em pacientes com ICC refratária ao tratamento oral resulta em efeitos hemodinâmicos e funcionais benéficos. A prescrição de infusões intermitentes ambulatoriais em bases semanais de dobutamina deve ser encarada com cautela, uma vez que não existe efeito definido sobre a mortalidade. A dopamina somente deve ser considerada como opção quando houver hipotensão grave. A ibopamina emerge como alternativa viável entre os inotrópico-positivos de uso via oral, devendo ainda, entretanto, ser avaliada em estudos de larga escala e com acompanhamento prolongado, primordialmente para definição de efeito sobre a mortalidade. Os demais agonistas b e agonistas parciais de posologia oral não têm lugar na terapia nos pacientes com ICC.

Inibidores da fosfodiesterase

Os agentes inotrópico positivos que inibem a fosfodiesterase aumentam a contratilidade cardíaca através de elevação na concentração do AMP cíclico no coração insuficiente, acelerando a entrada de cálcio nos miócitos pela ativação de canais de membrana. Parte da sua ação hemodinâmica é atribuída também a um efeito vasodilatador direto associado ao aumento do AMP cíclico. As drogas que integram este grupo incluem a amrinona, milrinona e, mais recentemente, enoximona, imazodan, pimobendan e vesnarinona.

Uso intravenoso dos inibidores da fosfodiesterase - Amrinona foi o 1º agente desta classe a ser aprovado para o uso clínico e pela via intravenosa. Milrinona, um derivado mais potente da amrinona, apresenta efeitos

inodilatadores e lusitropicos sustentados, com menor incidência de efeitos adversos^{3,42}. Ao contrário de agentes vasodilatadores, a administração aguda de milrinona resulta em aumento da capacidade funcional^{3,43,44}. Estas drogas, que são disponíveis no mercado nacional, são úteis no tratamento de ICC refratária ao tratamento com digitálicos, diuréticos e vasodilatadores⁴², com vantagem particular quando um componente reversível está associado ao quadro, como na depressão miocárdica do pós-operatório de cirurgia cardíaca⁴⁵ e na insuficiência cardíaca esquerda secundária a infarto do miocárdio com isquemia residual reversível⁴⁶. Uma vez que os mecanismos de ação são distintos daqueles dos simpaticomiméticos, os inibidores da fosfodiesterase, quando administrados em associação com a dobutamina, resultam em efeitos hemodinâmicos adicionais⁴⁷.

Uso via oral dos inibidores da fosfodiesterase - Após vários ensaios iniciais, a amrinona oral foi abandonada devido à alta incidência de efeitos colaterais⁴⁸. A administração via oral de milrinona resulta em aumento significativo da capacidade funcional^{4,49}, porém, no ensaio randomizado com placebo PROMISE observou-se aumento da mortalidade com o uso da milrinona⁵⁰. Outros estudos^{51,52} também sugerem um efeito deletério a longo prazo com enoximona e imazodan.

A vesnarinona é um inibidor da fosfodiesterase com mecanismo de ação único, decorrente de alterações iônicas múltiplas nos miócitos. O seu uso foi avaliado em estudos pequenos com resultados encorajadores. Feldman e col⁵³ estudaram 78 pacientes com ICC, em um estudo randomizado controlado com placebo e encontraram efeitos benéficos na morbidade e mortalidade após 12 semanas de tratamento, sem alterações significativas na densidade de arritmias ventriculares. Packer³⁴ atribuiu esse achado ao uso de doses baixas da droga, que teriam um efeito antiarrítmico proeminente e efeito inotrópico desprezível, dados às peculiaridades do seu mecanismo de ação. Recentemente, o *Vesnarinone Study Group*⁵⁴ publicou ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparando duas doses do fármaco (60mg vs 120mg) contra placebo, em um grupo de pacientes com ICC com FE <30% e em terapia concomitante com inibidores da convertase e digoxina. O grupo alocado para uso de doses baixas da vesnarinona teve uma diminuição marcada na mortalidade (50%) e melhora na qualidade de vida, apresentando efeitos adversos significativos em apenas 2,5% dos casos (neutropenia reversível). Por outro lado, o grupo que recebeu doses altas teve um aumento significativo na mortalidade, tendo sido necessária a interrupção desse braço do estudo. Esses achados representam a primeira evidência que terapia com inotrópicos positivos pode alterar de forma favorável a história natural da ICC crônica, além de demonstrar uma das maiores reduções de mortalidade. Da mesma forma, Schelman e col⁵⁵ avaliaram a enoximona em

doses baixas (25 vs 50mg 3 vezes ao dia), obtendo melhora no tempo de exercício após 4 semanas de uso, sem alterações nas variáveis de monitorização do Holter. Nesse sentido, o uso de doses menores de inibidores da fosfodiesterase vem ganhando espaço na literatura médica, a despeito de ainda não estar claro o mecanismo de ação responsável pelos achados (efeitos inotrópico positivos vs efeitos vasodilatadores vs efeitos antiarrítmicos vs efeitos imunológicos³⁴).

Implicações clínicas - Amrinona e milrinona podem ser utilizadas por via intravenosa em ICC refratária. Os inibidores da fosfodiesterase para uso via oral não encontram suporte científico para o uso rotineiro na ICC até o presente momento. Agentes novos e/ou doses baixas ainda deverão ser avaliados em ensaios clínicos de large escala e com acompanhamento a longo prazo. Entre as drogas referidas, a vesnarinona em doses baixas aparece como opção promissora, desde que haja reprodutibilidade do benefício encontrado sobre a mortalidade.

Referências

1. Packer M - How should we judge the efficacy of drug therapy in patients with chronic congestive heart failure? The insights of six blind men. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 433-8.
2. Packer M - The neuro-hormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 284-54.
3. Ribeiro JP, White HD, Hardey LH, Colucci WS - Acute increase in exercise capacity with milrinone: lack of correlation with resting hemodynamic responses. *Brazilian J Med Biol Res* 1990; 23: 1069-78.
4. DiBianco R, Shabi R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R - A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677-83.
5. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al - Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
6. Kelly R, Smith T - Digoxin in heart failure: Implications of recent trials. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 107A-12A.
7. Gheorghiadu M - Effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretics and vasodilators. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 849-57.
8. Fleg L, Gofflieb SH, Lakatta EG - Is digoxin really important in compensated heart failure? *Am J Med* 1982; 73: 244-50.
9. Taggart AJ, Johnson RA, Bingham JB et al - Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 229-34.
10. Lee DC-S, Johnson RA, Bingham JB et al - Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982; 306: 699-705.
11. Fleg JL, Rothfeld, B, Gottlieb SH - Effect of maintenance digoxin therapy on aerobic performance and exercise left ventricular function in mild to moderate heart failure due to coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 743-51.
12. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group - Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
13. The German and Austrian Xamoterol Study Group - Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; 1: 498-93.
14. Davies RF, Beanlands DS, Nadeau C et al - Enalapril versus digoxin in patients with congestive heart failure: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1602-9.
15. Drexler H, Schumacher M, Siegrist J et al - Effect of captopril and digoxin on quality of life and clinical symptoms in patients with coronary artery disease

- and mild heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(suppl): 260A.
16. Ribner HS, Zucker MJ, Stasior C et al - Vasodilator as first line therapy for congestive heart failure: a comparative hemodynamic study of hydralazine, digoxin, and their combination. *Am Heart J* 1987; 114: 91-6.
 17. Sullivan M, Atwood, Myers J et al - Increased exercise capacity after digoxin administration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1138-43.
 18. Pugh SE, White NJ, Aronson JK et al - Clinical, haemodynamic, and pharmacological effects of withdrawal and reintroduction of digoxin in patients with heart failure in sinus rhythm after long term treatment. *Br Heart J* 1989; 61: 529-39.
 19. Gheorghiadu M, Hall V, Lakier JB, Goldstein S - Comparative hemodynamic and neurohumoral effects of intravenous captopril and digoxin and their combination in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 134-42.
 20. Young JB, Uretsky BF, Shahid EF et al - Multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized withdrawal trial of the efficacy and safety of digoxin in patients with mild to moderate chronic heart failure not treated with converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(suppl): 259A.
 21. Packer M, Gheorghiadu M, Young J et al - Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
 22. Cohn JN, Archibald DJ, Ziesche S et al - Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
 23. The Consensus Trial Group - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
 24. Goldberg LI - Dopamine clinical use of an endogenous catecholamine. *N Engl J Med* 1974; 391: 707-11.
 25. Rajfer SJ, Borow KM, Lang RM, Neumann A, Carrol J - Effects of dopamine on left ventricular afterload and contractile state in heart failure: relation to the activation of b-1 adrenoceptor and dopamine receptors. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 498-506.
 26. Lang RM, Borow KM, Neumann A et al - Roles of b 2 adrenoceptor in mediating positive inotropic activity in the failing heart and its relation to the hemodynamic actions of doxamine hydrochloride. *Am J Cardiol* 1988; 62: 46C-52C.
 27. Lloeb, HSL, Bredakis J, Gunnar RM - Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation* 1977; 58: 375-81.
 28. Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH - Dobutamine: a new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med* 1979; 300: 17-22.
 29. Leier CVL, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP - Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58: 466-75.
 30. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV - Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive heart cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 100: 622-30.
 31. Hodgson JM, Aja M, Sorkin RP - Intermittent ambulatory dobutamine infusions for patients awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1984; 5: 375-6.
 32. Krell MJ, Kline EM, Bates ER et al - Intermittent ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986; 112: 787-91.
 33. Dies F, Krell MJ, Whitlow P - Intermittent dobutamine in ambulatory out patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986; 74(suppl II): 11-39.
 34. Packer M - The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how have we gone astray? *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 119-26.
 35. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group - Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
 36. Marchetti GV - Pharmacological profile of ibopamine. A summary of experiments on anaesthetized dogs. *Cardiology* 1990; 77(suppl 5): 22-9.
 37. López-Sendón J - Hemodynamic and neurohumoral effects of ibopamine in patients with chronic congestive heart failure. *Cardiology* 1990; 77 (suppl 5): 9-21.
 38. Kleber FX, Thyroff-Friesinger - Ibopamine versus digoxin in the treatment of mild congestive heart failure. *Cardiology* 1990; 77(suppl 5): 75-80.
 39. Dei Cas L, Metra M, Visioli O - Effects of acute and chronic ibopamine administration on resting and exercise hemodynamics, plasma catecholamines and function capacity of patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70: 629-34.
 40. van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Dunselman PHJM et al - Double-blind, placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMIT). *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 378A.
 41. Barabino A, Galbariggi G, Lotti G - Comparative effects of long-term therapy with captopril and ibopamine in chronic congestive heart failure in old patients. *Cardiology* 1991; 78: 243-56.
 42. Colucci WS, Wright R, Braunwald E - New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure (I & II). *N Engl J Med* 1986; 314: 290-9, 349-58.
 43. Ribeiro JP, Hartley LH, Colucci WS - Effects of acute and chronic pharmacologic interventions on exercise performance in patients with congestive heart failure. *Heart Failure* 1985; 1: 102-11.
 44. White HD, Ribeiro JP, Hartley LH, Colucci WS - Immediate effects of milrinone on metabolic and sympathetic responses to exercise in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 93-8.
 45. Goenen M, Pedemonte O, Baele P et al - Amrinone in the management of low cardiac output after open heart surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56: 33B-36B.
 46. Taylor SH, Verma SP, Hussain M et al - Intravenous amrinone in left ventricular failure complicated by acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 56: 28B-32B.
 47. Gage J, Rutman H, Lucido D, Lejemtel T - Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation* 1986; 74: 367-73.
 48. Massie B, Bourassa M, DiBianco R et al - Long-term oral administration of amrinone for congestive heart failure: lack of efficacy in a multicenter controlled trial. *Circulation* 1985; 71: 963-71.
 49. Ribeiro JP, White HD, Arnold JMO, Hartley LH, Colucci WS - Exercise responses before and after long-term treatment with oral milrinone in patients with severe heart failure. *Am J Med* 1986; 81: 759-64.
 50. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al - Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
 51. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA et al - Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. *Circulation* 1990; 82: 774-780.
 52. Goldberg AD, Nicklas J, Goldstein S - Effectiveness of imazodam for treatment of chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 68: 631-6.
 53. Feldman AM, Baughman KL, Lee WK et al - Usefulness of OPC-8212, a quinolinone derivative, for chronic congestive heart failure in patients with ischemic heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1203-10.
 54. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW et al - Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-55.
 55. Schelman MM et al - Doubled-blind, placebo-controlled 12 week trial of low dose enoximone in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84 (suppl II): 243.