

Otimização das Indicações e do Manejo Terapêutico de Pacientes Referidos para Transplante Cardíaco

Luis Eduardo P. Rohde, Carísi Anne Polanczyk, Jorge Pinto Ribeiro, Nadine Clausell
Porto Alegre, RS

O primeiro transplante cardíaco realizado em humanos, em 1967, abriu nova era no tratamento da doença cardíaca terminal. Desde então, mais de 20.000 transplantes já foram realizados, de acordo com o registro anual da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão e existem mais de 12.000 pacientes em lista de espera¹. Estima-se que, a cada ano, aproximadamente, 40.000 pessoas no mundo morrem de condições em que o transplante seria potencialmente indicado. Entretanto, o número de transplantes realizados mantém-se inalterado na faixa dos 2.500 por ano há alguns anos^{2,3}. Por conseguinte, faz-se necessária uma abordagem terapêutica que ofereça uma alternativa no manejo desses doentes e que se definam critérios claros e objetivos para a indicação de transplante. O objetivo deste trabalho é revisar aspectos relativos à avaliação prognóstica de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) grave, com ênfase no papel de uma terapêutica agressiva para otimizar os parâmetros clínicos e hemodinâmicos.

Indicações para transplante cardíaco e avaliação prognóstica

Transplante cardíaco tem sido habitualmente indicado para portadores de IC em classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) e/ou falha na terapia clínica máxima. Os conceitos de doença terminal e refratariedade, entretanto, não são claramente definidos e vêm sendo aplicados para um grupo bastante heterogêneo de pacientes. A presença de sintomas graves, em um dado momento da evolução clínica, *per se*, apresenta pouco valor preditivo. Essas características, por conseguinte, não selecionam um subgrupo definido de pacientes, no que se refere a seu prognóstico e mortalidade. Antes do transplante cardíaco ser considerado como opção terapêutica concreta, deve-se excluir a presença de condições cardiológicas, potencialmente reversíveis, que possam estar contribuindo para a deterioração do quadro clínico vigente⁴. O quadro I resume algumas destas situações.

O benefício do transplante cardíaco deve ser confrontado com os riscos inerentes à doença de base; e, por isso, depende da estimativa da sobrevida em um ano para o paciente, com determinada condição cardiovascular, em re-

Quadro I - Condições clínicas potencialmente reversíveis que contribuem para descompensação da insuficiência cardíaca

<p>Grandes áreas isquêmicas reversíveis passíveis de revascularização Cardiomiopatia não-isquêmica de origem recente Infecção viral sistêmica superimposta Taquiarritmias Consumo de álcool pesado recente Anormalidades endocrinológicas Uso inadequado de líquidos e sal Uso inadequado de drogas (diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos negativos) Baixa aderência ao tratamento prescrito</p>
--

Adaptado de Stevenson LW⁴

lação à sobrevida estimada em um ano após o procedimento. Segundo dados do registro da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão, a sobrevida atuarial no 1º ano pós-transplante situa-se na faixa dos 80-85%, diminuindo para 60% após cinco anos do procedimento⁵, principalmente, às custas de aterosclerose coronária^{6,7}. A etiologia da aterosclerose coronária observada nestes doentes parece envolver tanto fatores imunológicos como fatores inflamatórios⁸⁻¹⁰. Cabe ressaltar, segundo Stolf¹¹ em recente avaliação da situação dos transplantes cardíacos no Brasil, que a sobrevida alcançada no 1º ano pós-procedimento foi de 65%.

É consenso que pacientes com comprometimento hemodinâmico grave, requerendo suporte inotrópico intravenoso contínuo ou assistência mecânica adjuntiva, terão benefício claro com transplante cardíaco, tanto no que se refere à qualidade de vida quanto à sobrevida, apesar de apresentarem uma mortalidade perioperatória um pouco mais elevada⁴. Para os pacientes ambulatoriais, aparentemente mais estáveis, a determinação da relação risco/benefício pode ser mais difícil. A sobrevida em um ano para pacientes ambulatoriais com IC avançada melhorou significativamente nos últimos cinco anos⁴, em parte devido ao uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e à combinação do uso agressivo de diuréticos para alcançar um perfil hemodinâmico mais adequado. Por exemplo, no ensaio clínico da hidralazina-captopril, a sobrevida de um ano no grupo tratado com captopril foi de 83%, apesar de uma fração de ejeção (FE) média inicial de 20%¹². Neste sentido, a definição de tratamento clínico otimizado para IC avançada está continuamente em evolução, modificando, por conseguinte, o conceito de refratariedade^{1,4,13}.

Indicadores prognósticos específicos

A maioria dos fatores prognósticos independentes em IC, como FE, capacidade funcional e níveis séricos de norepinefrina, foram derivados de estudos muito abrangentes,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS
 Correspondência: Nadine Clausell - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Cardiologia - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - S/2060 - 90035-003 - Porto Alegre, RS
 Recebido para publicação em 28/2/96
 Aceito em 29/5/96

e, por isso, tendem a homogeneizar de uma forma pessimista o prognóstico daqueles pacientes que são referidos para avaliação pré-transplante (em geral pacientes com FE baixa e sintomas da NYHA classe IV). Neste contexto, é necessário definir-se outros fatores preditores específicos para a população de pacientes referidos para transplante, na tentativa de priorizar aqueles que tenham maior benefício potencial. Fatores clínicos e hemodinâmicos, como classe funcional, história de hospitalizações frequentes, pressão de oclusão pulmonar, pressões atriais, débito cardíaco, sódio sérico, níveis séricos de norepinefrina e arritmias ventriculares sintomáticas, são todos aspectos e características que indicam necessidade de reavaliação terapêutica e não necessariamente transplante. O valor prognóstico individual de cada uma dessas variáveis não está definido, uma vez que são mensuradas primariamente em momentos de descompensação clínica máxima³.

Stevenson e col¹⁴ acompanharam 152 pacientes com FE <20% referidos para avaliação para transplante cardíaco e que foram submetidos a terapia escalonada com diuréticos e vasodilatadores. Aqueles que alcançaram pressões de oclusão ≤ 16 mmHg tiveram uma sobrevida em um ano, significativamente melhor, do que aqueles que não atingiram este valor (83% vs 38%). Ressaltamos que a sobrevida em um ano alcançada por esse subgrupo de pacientes (pressão de oclusão pulmonar <16 mmHg) é bastante similar daquela atingida pelos pacientes pós-transplante. Uma vez que o tratamento clínico esteja otimizado, a medida do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) durante um teste de esforço também ajuda na estratificação de riscos, já que fornece uma medida objetiva da capacidade funcional e uma avaliação indireta da reserva cardíaca. O valor desta medida para a definição do momento ótimo para transplante cardíaco foi avaliado em 114 pacientes referidos para transplante e que estavam em classes funcionais comparáveis e tinham FE e índices cardíacos semelhantes¹⁵. Pacientes com $VO_2 > 14$ mL/kg/min alcançaram uma sobrevida em um ano de 94%, confirmando que o transplante poderia ser postergado com segurança. As piores taxas de sobrevida foram dos candidatos com VO_2 máx <10 mL/kg/min, identificando, assim, um subgrupo de pacientes com prognóstico mais grave que, portanto, teria benefício evidente com transplante cardíaco.

Em síntese, não existe uma fórmula precisa ou um índice prognóstico global que auxilie de forma definitiva na indicação de transplante cardíaco. No entanto, parece claro que a simples presença de uma FE baixa, por exemplo, não deve ser fator que defina a necessidade de tal procedimento. Conseqüentemente, a busca de um perfil hemodinâmico ótimo dentro das circunstâncias clínicas vigentes e a estimativa da reserva miocárdica (pelo uso do VO_2 máx), associado a um julgamento clínico criterioso e multifatorial parecem ser etapas essenciais no uso correto dessa opção terapêutica.

Terapia escalonada e inotrópicos

A terapia escalonada com uso de vasodilatadores e diuréticos intravenosos, guiada por monitorização hemodinâmica invasiva e seguida pelo uso criterioso e flexível de diuréticos por via oral, surge como opção terapêutica promissora, permitindo estabilizar muitos pacientes previamente considerados refratários¹⁶. Os objetivos hemodinâmicos a serem alcançados são o de uma pressão de oclusão pulmonar ≤ 15 mmHg, resistência vascular sistêmica ≤ 1200 dines.s.cm⁻⁵, pressão atrial esquerda <8 mmHg, mantendo-se a pressão arterial sistólica >85 mmHg. Este padrão hemodinâmico é inicialmente obtido com o uso de diuréticos e vasodilatadores intravenosos (em geral, nitroprussiato de sódio), seguido de titulação com vasodilatadores por via oral em altas doses (captopril, hidralazina e dinitrato de isossorbida). As indicações clínicas para a terapia escalonada estão sumarizadas no quadro II. Esse tipo de abordagem baseia-se no fato de que, contrariamente ao que se considera para pacientes sem dilatação ventricular esquerda importante, pressões de enchimento ventricular normais podem ser alcançadas em pacientes com sintomas classe III e IV com FE <25%, sem decréscimo no volume sistólico ou débito cardíaco¹⁷. Na verdade, nesse grupo de pacientes, Stevenson e col demonstraram que aqueles que atingiram uma pressão de oclusão capilar <14 mmHg (20 de 25 pacientes), o volume sistólico aumentou de 39 ± 10 mL para 60 ± 15 mL e o índice cardíaco passou de $1,9 \pm 0,4$ L/min.m² para $3,4 \pm 1,1$ L/min.m²¹⁷. Parte desse efeito hemodinâmico benéfico pode ser atribuído a uma redução da regurgitação valvular e do volume atrial secundária à melhora na pré e pós-carga e à diminuição das dimensões intracavitárias alcançadas após a terapia escalonada^{18,19}. Seguindo esta abordagem, a figura 1 ilustra o perfil hemodinâmico de um paciente em lista de espera para transplante cardíaco em nossa instituição, durante internação por descompensação clínica. Observa-se um incremento do índice do volume sistólico na medida em que ocorre um decréscimo da pressão capilar pulmonar, obtido através do uso de vasodilatadores e diuréticos intravenosos. Agudamente, as limitações deste tipo de estratégia relacionam-se principalmente a graus variados de disfunção renal do tipo pré-renal, sendo, portanto, fundamental o acom-

Quadro II- Indicações da terapia escalonada sob monitorização hemodinâmica para pacientes com insuficiência cardíaca grave

- Evidência de sobrecarga de volume na presença de:
 - pressão arterial sistólica <85 mmHg
 - Na⁺ sérico <133 mEq/L
 - Creatinina > 2 mg/dL
- Sobrecarga de volume não responsiva a doses altas de diuréticos via oral
- Angina instável ou diátria
- Intolerância aos inibidores da enzima de conversão por hipotensão
- Dispnéia ao repouso refratária
- Presença de pressões pulmonares elevadas durante cateterização para avaliação pré-transplante

Adaptado de Stevenson LW⁴

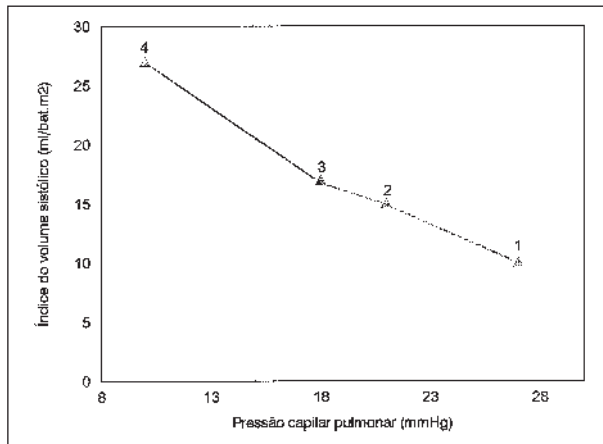


Fig. 1 - Variáveis hemodinâmicas em candidato a transplante cardíaco em nossa instituição, masculino, 53 anos, insuficiência cardíaca de origem isquêmica, classe funcional IV e fração de ejeção <20%, após manipulação farmacológica com vasodilatador (nitroprussiato de sódio) e diurético intravenoso (furosemide) (1—>4).

panhamento rígido do perfil bioquímico dos pacientes. A médio e longo prazo, o sucesso desta linha de ação depende de educação do paciente e seus familiares, quanto às restrições de fluidos e medidas de peso diário. É necessário que o paciente saiba com clareza os objetivos a serem seguidos e comunique-se com frequência com o seu médico.

O uso de inotrópicos de administração intravenosa vem sendo testado e utilizado clinicamente há mais de duas décadas na expectativa de que, controlando um problema fundamental - a contratilidade miocárdica - a história natural da IC pudesse ser alterada. Entretanto, estudos clínicos controlados demonstram que a melhora de variáveis hemodinâmicas não se correlaciona necessariamente com melhora sintomática, e, da mesma forma, esta não se associa com melhor prognóstico²⁰. O uso intravenoso de drogas simpaticomiméticas ou de inibidores da fosfodiesterase em pacientes com IC grave deve ser considerado nesse contexto. A infusão de dobutamina, apesar de efeitos agudos benéficos, é passível de taquifilaxia, sendo inconveniente para tratamentos prolongados. Por outro lado, as infusões intermitentes e curtas (72h), outrora populares para o manejo da congestão pulmonar, não se demonstraram eficazes na melhora de sobrevida. Além disto, nenhum dos inotrópicos de utilização oral e que, potencialmente, poderiam ser prescritos após uma infusão intravenosa, apresentam efeito benéfico definido sobre a mortalidade, exceto a vesnarinona, um inibidor da fosfodiesterase que, quando administrado em baixas doses, demonstrou tal efeito²¹. Assim, o uso de agentes inotrópicos positivos, como opção rotineira para o manejo desses pacientes, vem sendo reavaliada²⁰. Stevenson sugere uma abordagem progressiva para o manejo de pacientes hemodinamicamente graves, na qual os inotrópicos aparecem como alternativa para aqueles que não conseguem estabilização com uma terapia com diuréticos e vasodilatadores, baseada em monitorização hemodinâmica invasiva (fig. 2).

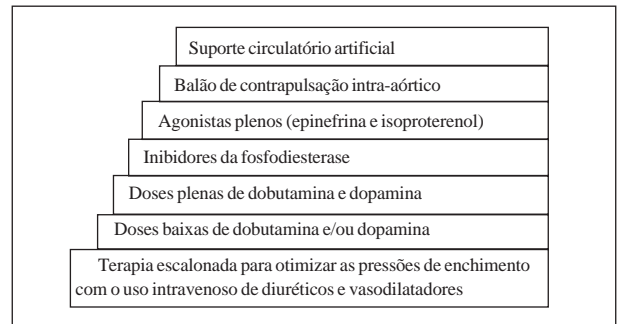


Fig. 2 - Abordagem progressiva para o manejo intensivo de potenciais candidatos para transplante cardíaco com comprometimento hemodinâmico grave. Adaptado de Stevenson LW⁴.

Otimização do manejo ambulatorial

A melhora da qualidade de vida e sobrevida de pacientes com IC grave reflete o progresso terapêutico no qual o uso de inibidores da convertase, diuréticos e vasodilatadores assumem papel indiscutível. Recentemente, dados preliminares de um estudo sobre o uso de digoxina (DIG) indicam que, apesar de não ter sido observada melhora de sobrevida com esse fármaco, houve benefício claro quanto à qualidade de vida, sugerindo sua importância terapêutica nesta situação clínica. Também, ainda preliminarmente, dados referentes ao uso do bloqueador do cálcio amlodipina (Praise) indicam melhora da capacidade funcional em pacientes com IC, abrindo esta possibilidade terapêutica em situações específicas. A seguir, descrevemos com maior detalhe o uso de três drogas que têm aparecido como alternativas potenciais capazes de modificar a sobrevida e que ainda, com alguma frequência, não são consideradas na prática diária.

Anticoagulação - Aproximadamente 95% dos candidatos em listas de espera são pacientes ambulatoriais e sua maioria pode ser mantida com regimes de drogas de administração oral¹. A anticoagulação com cumarínicos é utilizada de forma rotineira em muitos centros, para candidatos a transplante com ventrículos dilatados; entretanto, não existem evidências clínico-epidemiológicas definitivas, que determinem o grau de dilatação necessário para sua indicação²². As análises do braço placebo do estudo SPAF (*Stroke Prevention In Atrial Fibrillation Trial*) indicam que a presença de fibrilação atrial crônica em pacientes com IC aumenta significativamente a taxa anual de eventos embólicos, sugerindo que esse subgrupo de pacientes tenha benefício com cumarínicos²³. É recomendada a anticoagulação a pleno (tempo de protrombina com índice normalizado internacional entre 2,0-3,0) para pacientes com IC com história de tromboembolismo, presença de trombos cardíacos ou fibrilação atrial crônica²¹.

Antiarrítmicos - Diversos estudos, durante as duas últimas décadas, demonstraram que em pacientes com IC, a morte súbita cardíaca é responsável por 40-50% da mor-

talidade total²⁴. Entretanto, os resultados de dois grandes ensaios clínicos, CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) e SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*), foram desapontadores, no que se refere à redução de risco por morte súbita, apesar de benefício marcado na mortalidade de origem cardiovascular^{25,26}.

Parece claro que, além do grau de disfunção ventricular, a presença de taquiarritmias ventriculares complexas e freqüentes determina risco aumentado de morte súbita²⁴. Dentre as drogas antiarrítmicas de uso corrente, são poucas aquelas sem efeito hemodinâmico deletério ou pró-arritmogênico nesse grupo de pacientes. A amiodarona emerge como droga efetiva e sem efeito depressor da contratilidade cardíaca clinicamente significativo. No estudo GESICA (*Grupo del Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina*) a amiodarona foi efetiva, não somente na supressão das arritmias como na redução da mortalidade em pacientes com IC classe II a IV, efeito este independente da presença de taquicardia ventricular não sustentada²⁷. Por outro lado, o estudo CHF-STAT (*Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy*) randomizou 674 pacientes com IC e FE <40% e não demonstrou redução significativa na mortalidade global²⁸. Entretanto, os pacientes estudados tinham características diferentes no que se refere à gravidade e à etiologia da IC. No estudo argentino, os pacientes eram funcionalmente mais graves e, predominantemente, de etiologia não isquêmica, podendo justificar os resultados discordantes. No momento, ainda não existem evidências conclusivas para indicação rotineira de amiodarona para pacientes com IC grave, com o objetivo de reduzir a mortalidade, apesar de seu efeito antiarrítmico consistente e seguro²⁹.

Betabloqueadores - Sabe-se que pacientes com IC apresentam uma ativação do sistema nervoso simpático com níveis de noradrenalina mais elevados e com concomitante redução da atividade parassimpática³⁰. Vários estudos demonstraram que a ativação simpática exagerada acarreta efeitos deletérios neste grupo de pacientes, com uma diminuição quantitativa e qualitativa no número dos receptores beta-adrenérgicos, tornando-os menos responsivos às catecolaminas endógenas³¹. Com esta base teórica, surgiram diversos ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o papel dos betabloqueadores no manejo dos pacientes com IC. Foi demonstrado que o uso de betabloqueadores reestabelece o número de receptores beta-adrenérgicos no miocárdio e há evidências crescentes que demonstram melhora hemodinâmica e clínica, obtida com o uso destas drogas, em pacientes com IC seja de ori-

gem isquêmica ou idiopática³¹. O maior ensaio clínico que avaliou o efeito do betabloqueador metoprolol na sobrevida dos pacientes não encontrou efeito significativo na mortalidade, mas demonstrou uma redução no número de pacientes listados para receber transplante cardíaco, com melhora clínica e hemodinâmica significativas³². Na maioria dos ensaios realizados, os betabloqueadores foram introduzidos em doses baixas (6,25mg de metoprolol) com incrementos periódicos até doses plenas. O uso de carvedilol, um betabloqueador com efeito vasodilatador intrínseco e antioxidante, também propiciou benefícios funcionais e hemodinâmicos e, resultados preliminares sugerem um efeito importante (redução de 65%) sobre a mortalidade³³. Embora não seja consenso devido à falta de ensaios clínicos, envolvendo um maior número de pacientes e tendo a sobrevida como desfecho principal, a maioria dos autores recomenda o uso de betabloqueadores em pacientes com IC refratária, antes de indicar o transplante cardíaco como a última alternativa terapêutica.

Conclusão

A combinação de um número crescente de pacientes com IC grave e a estagnação do número de doadores disponíveis traz a necessidade premente de que os métodos de seleção e de manejo de potenciais candidatos a transplante sejam reavaliados criticamente. Uma abordagem criteriosa e um manejo agressivo de pacientes referidos para transplante cardíaco pode melhorar, tanto a qualidade de vida como a sobrevida desses doentes, priorizando a realização do transplante naqueles que, a despeito de tal estratificação, ainda apresentem uma alta mortalidade estimada em 12 meses. Neste sentido, o uso de dados clínicos isolados e variáveis hemodinâmicas, como FE, não parecem mais ser suficientes para tal estratificação. Recomenda-se, portanto, que tais pacientes sejam avaliados hemodinamicamente e tenham sua terapia otimizada, objetivando pressões de enchimento ideais. Finalmente, em nível ambulatorial, além do uso oral de digitálicos, diuréticos e bloqueadores da enzima de conversão, deve ser considerado o uso de anticoagulantes, amiodarona e betabloqueadores em casos selecionados. Tal estratégia permite reduzir o número de pacientes em lista de espera, facilitando o transplante para doentes de alto risco, onde o seu benefício é mais evidente.

Agradecimentos

Ao Prof Waldomiro C. Manfroi, pelo incentivo e apoio.

Referências

1. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ et al - The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh Official Report - 1994. *J Heart Transplant* 1994; 13: 561-70.
2. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R et al - Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3593-612.
3. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio L et al - Task Force 3: Recipient Guidelines/Priorization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 21-30.
4. Stevenson LW - Selection and management of patients for cardiac transplantation. *Current Opinion Cardiol* 1993; 8: 411-18.
5. Copeland JG, Emery RW, Levinson MM et al - Selection of patients for cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 75: 2-9.
6. Miller L, Wesp A, Jennison S et al - Vascular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S147-S152.
7. Bocchi E, Vilas-Boas F, Pedrosa AA et al - Doença coronariana após transplante cardíaco ortotópico. *Arq Bras Cardiol* 1994; 52: 195-200.
8. Clausell N, Butany J, Molossi S et al - Abnormalities in intramyocardial arteries detected in cardiac transplant biopsy specimens and lack of correlation with abnormal intracoronary ultrasound or endothelial dysfunction in large epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 110-9.
9. Clausell N, Rabinovitch M - Upregulation of fibronectin synthesis by interleukin 1-B in coronary artery smooth muscle cells is associated with the development of the post-cardiac transplant coronary arteriopathy in piglets. *J Clin Invest* 1993; 92: 1850-8.
10. Clausell N, Molossi S, Sett S et al - In vivo blockade of tumor necrosis factor- in cholesterol-fed rabbits after cardiac transplant inhibits acute coronary artery neointimal formation. *Circulation* 1994; 89: 2768-79.
11. Stolf N - Transplante cardíaco humano no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 247-50.
12. Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW et al - Effect of direct vasodilation vs angiotensin-enzyme inhibition on mortality in advanced heart failure: The hy-C trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 842-50.
13. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauf HR et al - Improving survival for patients with advanced heart failure: A study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1417-23.
14. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M et al - Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction <20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-54.
15. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W et al - Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
16. Stevenson LW - Tailored therapy before transplantation for treatment of advanced heart failure: effective use of vasodilators and diuretics. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 468-76.
17. Stevenson LW, Tillisch JH - Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation* 1986; 74: 1303-8.
18. Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS et al - Sustained reduction in valvular regurgitation and atrial volumes with tailored vasodilator therapy in advanced congestive heart failure secondary to dilated (ischemic or idiopathic) cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 259-63.
19. Stevenson LW, Brunken RC, Belil D et al - Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 174-80.
20. Rohde LEP, Ribeiro JP - Agentes inotrópicos na insuficiência cardíaca. Evidências farmacológico-clínicas para a prática médica. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 537-42.
21. 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.
22. 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.
23. The Stroke Prevention In Atrial Fibrillation Investigators - Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 11: 191-7.
24. Deedwania PC - Arritmias ventriculares na insuficiência cardíaca: tratar ou não tratar? *Clínicas Cardiológicas da América do Norte* 1994; 1: 121-38.
25. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
26. The SOLVD Investigators - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
27. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al - Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 393-8.
28. Singh SN, Fletcher RD, Fisher S et al - Results of the congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy. *Circulation* 1994; 90(suppl I): I-546.
29. Podrid PJ - Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.
30. Cohn JN, Levine B, 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.
31. Doughty RN, MacMahon S, Sharpe N - Beta-blocker in heart failure: promising or proved? *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 814-21.
32. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al - Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
33. Paker M, Bristow MR, Cohn J et al - Effect of carvedilol on the survival of patients with chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1-142.