HUMBERTO FELÍCIO GONÇALVES DE FREITAS

**Prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca
encaminhados para avaliação de tratamento cirúrgico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São

Paulo para obtenção do Título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Alfredo José Mansur

São Paulo

2002

À Maria Aparecida, minha esposa,
por seu amor, estímulo e companheirismo.

Aos meus pais, Umberto (*in memoriam*) e Marina
pelo empenho em educar os filhos.

Aos meus irmãos, Fátima e Evandro.

Às minhas tias Dináh e Dirce, pelo incentivo.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Antonio Franchini Ramires, pelo estímulo ao desenvolvimento científico e pela possibilidade de desenvolvermos este trabalho no âmbito da pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Alfredo José Mansur, pela orientação e por acreditar na importância do trabalho cotidiano como estímulo, meio e finalidade dos processos de conhecimento e pesquisa médica.

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, pela competência científica, e pelo convívio, fonte constante de aprendizado no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Paulo Roberto Chizzola, pelo auxílio na coleta dos dados e pelas contribuições no decorrer do estudo.

Aos colegas da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do Instituto do Coração, que se empenham de modo produtivo na integração de assistência médica, ensino e pesquisa para auxiliar o desenvolvimento de trabalhos científicos institucionais.

Aos Prof. Dr. Antonio Carlos Pedroso de Lima e ao Prof. Dr. Julio Cesar da Motta Singer, do Instituto de Matemática e Estatística da USP, pela acolhida, orientação e oportunidade de um frutífero e enriquecedor trabalho conjunto.

À estaticista Srta. Angela Tavares Paes, pela competente e dedicada análise estatística.

À Sra. Sandra Miranda Souza e à Sra. Marlene Aguiar, pela colaboração no decorrer do trabalho.

SUMÁRIO

	Página
Introdução	1
Objetivos	3
Material e métodos.	4
Pacientes	4
Diagnóstico.	4
Protocolo de avaliação clínica.	6
Tratamento.	7
Critérios de inclusão.	8
Critérios de exclusão.	8
Evolução.	8
Análise estatística.	9
Comissão de ética.	11
Resultados.	12
Características clínicas dos pacientes.	12
Análise de sobrevivência.	13
Modelo não invasivo.	15
Modelo invasivo.	15
Discussão.	17
Características clínicas dos pacientes.	18
Análise de sobrevivência.	20
Limitações do estudo.	26
Implicações clínicas.	27
Conclusões.	28
Tabelas.	29
Figuras.	33
Referências bibliográficas.	48

Resumo

FREITAS, HFG. **Prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca encaminhados para avaliação de tratamento cirúrgico.** São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

O objetivo deste estudo foi avaliar o prognóstico de portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias, incluindo a Doença de Chagas, na década de noventa em uma única instituição. Foram avaliados 1.220 pacientes portadores de insuficiência cardíaca encaminhados para avaliação de tratamento cirúrgico, acompanhados por período de $25,6 \pm 26$ meses. As idades variaram entre 13 e 72 anos ($45,5 \pm 11$ anos); 952 (78%) pacientes eram do sexo masculino e 268 (22%) do feminino. A insuficiência cardíaca foi considerada idiopática em 454 (37,2%) doentes. A etiologia da insuficiência cardíaca foi a Doença de Chagas em 242 (19,8%) pacientes, a isquêmica em 212 (17,4%), a hipertensiva em 170 (13,9%) e outras etiologias em 142 (11,7%). O tratamento medicamentoso padrão incluiu os inibidores da enzima conversora da angiotensina. Depois da análise exploratória inicial, foi realizada análise de sobrevivência, pelo método de Kaplan Meier para cada variável clínica observada. Em seguida, realizaram-se análises dos riscos proporcionais pelo método de Regressão de Cox univariada e multivariada para avaliar o prognóstico por meio de variáveis clínicas não invasivas (modelo não invasivo) e variáveis obtidas do cateterismo cardíaco direito (modelo invasivo). Quatrocentos e vinte e cinco (34,8%) pacientes morreram na evolução, 74 (6,1%) foram submetidos a transplante cardíaco e 28 (2,3%) foram submetidos a outras intervenções cirúrgicas. Com o emprego do modelo não invasivo, foram

identificados a etiologia da Doença de Chagas (risco relativo 2,72), o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (risco relativo 1,13) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (risco relativo 0,96), como as variáveis mais importantes relacionadas com o prognóstico. Com o emprego do modelo invasivo foram identificados o índice cardíaco (risco relativo 0,40) e a etiologia da Doença de Chagas (risco relativo 9,13) como as variáveis mais importantes relacionadas com o prognóstico. A Doença de Chagas foi identificada nesta casuística como o principal fator prognóstico em pacientes portadores de insuficiência cardíaca sintomática grave encaminhados para avaliação de tratamento cirúrgico.

Summary

FREITAS, HFG. Prognosis in outpatients with heart failure referred to surgical treatment. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

To evaluate clinical determinants of prognosis in a hospital based series of outpatients with severe heart failure of different etiologies, including Chagas' heart disease, we followed up a large series of patients in the nineties in a single Institution. 1220 outpatients referred for treatment of heart failure in a tertiary care university hospital dedicated to cardiology were followed-up for 25.6 ± 26 months. The ages of the patients ranged between 13 and 72 (45.5 ± 11) years, 952 (78%) patients were men and 268 (22%) women. Heart failure was attributed to idiopathic dilated cardiomyopathy in 454 (37.2%) patients. Etiologies were Chagas' heart disease in 242 (19.8%) patients; ischemic heart disease in 212 (17.4%); hypertensive heart disease in 170 (13.9%) and others in 142 (11.7%). Therapy included angiotensin converting enzyme inhibitors titrated to the patients' needs and standard therapy to heart failure. The probability of survival of the patients was assessed through Kaplan Meier method for each clinical variable. Subsequently, an univariate Cox proportional hazard model was fitted and multivariate analysis was performed for evaluating prognosis, through pooled non-invasive clinical variables (non-invasive model), and cardiac catheterization variables (invasive model). 425 (34.8%) patients died in the follow-up, 74 (6.1%) patients underwent heart transplantation and 28 (2.3%) underwent other surgical interventions. Through the non-invasive model Chagas' heart disease etiology (relative risk of

2.72), left ventricular end diastolic diameter (relative risk 1.13) and left ventricular ejection fraction (relative risk 0.96) were identified as the leading determinants of prognosis. Through the invasive model Chagas' heart disease etiology (relative risk of 9.13) and the cardiac index (relative risk 0.40) were identified as the most important determinants of prognosis.

Chagas' disease etiology of heart failure was the main prognostic factor in this series of patients with severe heart failure referred to surgical treatment.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é um importante problema de saúde pública em muitos países [Cleland *et al*, 2001]. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a insuficiência cardíaca afeta 1,3 milhões de indivíduos no Leste da Europa, 2,4 milhões no Japão, 5,2 milhões na América do Norte, 5,3 milhões na Europa e 5,6 milhões na antiga União Soviética [WHO Statistics, 1996]. A incidência de disfunção ventricular esquerda sistólica na população foi 2,9% e a incidência de disfunção ventricular esquerda sistólica sintomática foi 1,5%, em estudo populacional conduzido em Glasgow-Escócia [McDonagh *et al*, 1997].

No Brasil, a insuficiência cardíaca representa a terceira causa de mortalidade em diferentes grupos de doenças cardiovasculares [Lotufo; Lolio 1995], e tem sido motivo freqüente de internações hospitalares, que acarretam um elevado custo humano e financeiro. Os dados do DATASUS revelam que no ano de 1997 [www.datasus.com.br-1997], a insuficiência cardíaca foi a causa mais freqüente de hospitalizações, responsável por 414.696 internações e 26.111 (6,29%) óbitos, com custos de R\$ 141.249.074,31. No Estado de São Paulo ocorreram 68.626 internações e 6.623 (9,65%) óbitos, com custos de R\$ 26.518.113,22. No Município de São Paulo foram registradas 11.325 internações com o diagnóstico de insuficiência cardíaca, 1.688 (14,9%) óbitos, com custos de R\$ 6.398.331,81. No Instituto do Coração em 1998, a insuficiência cardíaca foi responsável por 15% de 27.407 atendimentos na Unidade de Emergência. Portanto a insuficiência cardíaca tem implicações relevantes na saúde da

população, tanto do ponto de vista clínico, como dos pontos de vista social e econômico.

Nos diversos estudos em portadores de insuficiência cardíaca, o prognóstico varia. Essas variações podem ser atribuídas a diferentes fatores clínicos, epidemiológicos [Bestetti *et al*, 1994; Bellotti *et al*, 2001] ou metodológicos.

A probabilidade de sobrevida em portadores de insuficiência cardíaca observada em estudos populacionais [Ho KKL *et al*, 1993; Rodeheffer *et al*, 1993; Senni *et al*, 1998; Zannad *et al*, 1999], em estudos de coortes hospitalares [Franciosa *et al*, 1983; Wilson *et al*, 1983; Likoff *et al*, 1987; Madsen *et al*, 1994; Myers *et al*, 1998] ou em protocolos com uso de drogas [Packer *et al*, 1996; The SOLVD Investigators, 1991; The CONSENSUS Trial Study Group, 1987; MERIT-HF, 1999; RALES Study, 1999; CIBIS II, 1999] difere de maneira significativa.

As diversas etiologias da insuficiência cardíaca [Franciosa *et al*, 1983; Likoff *et al*, 1987; Bocchi, 1994; Aaronson *et al*, 1997], a gravidade da doença [Sugrue *et al*, 1992] e o tratamento médico ministrado aos pacientes [Yusuf, 1991; Swedberg *et al*, 1999] dependem de peculiaridades clínicas locais. Vários estudos populacionais ou casuísticas baseados em pacientes hospitalares, publicados na literatura médica, foram realizados antes da ampla disponibilidade e divulgação do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina. Além disso, os critérios para inclusão dos pacientes nos estudos prévios, como número de pacientes estudados [Madsen *et al*, 1994; Stevenson *et al*, 1995; Myers *et al*, 1998; Florea *et al*, 2000] são heterogêneos. As decisões terapêuticas, que incluem também o transplante cardíaco ou outros procedimentos cirúrgicos

[Bocchi *et al*, 1994], devem ser tomadas com base na evolução prognóstica dos pacientes ao longo do tempo.

Na década de 90 há poucos estudos publicados na literatura médica que incluem significativo número de pacientes com insuficiência cardíaca de diferentes etiologias, incluindo o diagnóstico da Doença de Chagas, submetidos ao tratamento convencional e acompanhados em uma única instituição hospitalar.

Assim, avaliamos no presente estudo o prognóstico de um grande número de pacientes ambulatoriais, com insuficiência cardíaca sintomática, que foram rotineiramente tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina e acompanhados durante a década de 90 em uma única instituição.

OBJETIVOS

Estudar pacientes com insuficiência cardíaca sintomática de diferentes etiologias, encaminhados para avaliação de tratamento cirúrgico, com a finalidade de identificar fatores prognósticos clínicos e laboratoriais.

MÉTODOS

Pacientes

Foram avaliados 1.220 pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca, no período de abril de 1991 a novembro de 2000, no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A idade dos pacientes variou de 13 a 72 (média 45,5; desvio padrão 11) anos; 952 (78%) eram do sexo masculino e 268 (22%) do feminino.

Diagnóstico

O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi feito com base nos critérios de Framingham [Mackee *et al*, 1971] e foi estabelecido pela presença simultânea de no mínimo dois critérios maiores ou um maior e dois menores.

Consideram-se critérios maiores: dispnéia paroxística noturna, ortopnéia, turgência jugular, estertores pulmonares, cardiomegalia observada na radiografia de tórax, edema agudo de pulmão, terceira bulha cardíaca, aumento da pressão venosa central (> 16 cm água no atrio direito), tempo circulatório > 25 seg. e edema pulmonar, congestão hepática ou cardiomegalia detectada na autópsia; e critérios menores: edema de tornozelo bilateral, tosse noturna, dispnéia aos esforços habituais, hepatomegalia, derrame pleural, taquicardia (> 120 batimentos por minuto).

O diagnóstico da etiologia de insuficiência cardíaca foi feito de acordo com os critérios previamente publicados na literatura [World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology, 1980; Report of

1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies, 1996] e Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão, 1993 [CID 10].

O diagnóstico de etiologia isquêmica foi feito com base nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca sintomática e disfunção sistólica ventricular esquerda na presença de história de infarto do miocárdio, angioplastia coronária transluminal percutânea, revascularização cirúrgica prévia do miocárdio, angina estável do peito, com alterações eletrocardiográficas, isquemia miocárdica demonstrada por teste ergométrico alterado, por cintilografia de perfusão miocárdica ou cineangiocoronariografia mostrando obstruções $\geq 75\%$.

O diagnóstico de etiologia hipertensiva foi feito com base nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca sintomática e disfunção sistólica ventricular esquerda, com história de hipertensão arterial sistêmica grave e prévio tratamento com drogas anti-hipertensivas e evidência de hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma ou ecocardiograma, em associação com dilatação das câmaras ventriculares.

O diagnóstico de etiologia valvar foi elaborado com base nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca sintomática e disfunção sistólica ventricular esquerda, história clínica de cardiopatia reumática e cirurgia prévia de troca valvar.

O diagnóstico de etiologia alcoólica foi feito em pacientes com história crônica de consumo acentuado de álcool e evidências de dilatação ventricular e disfunção sistólica.

O diagnóstico de etiologia da Doença de Chagas foi concretizado nos pacientes com sorologia positiva.

A miocardite foi diagnosticada nos pacientes com história de infecção viral e cintilografia com Gálio sugestiva de doença inflamatória ativa ou por biópsia endomiocárdica.

O diagnóstico de cardiomiopatia periparto foi realizado em pacientes com história clínica de insuficiência cardíaca ocorrida dentro de seis meses do período periparto.

A cardiomiopatia foi considerada idiopática em pacientes portadores de insuficiência cardíaca sintomática e disfunção ventricular esquerda sistólica, quando o exame clínico e a investigação laboratorial pertinente não foram suficientes para identificar o agente etiológico.

Protocolo de avaliação clínica

Os pacientes foram atendidos no Instituto do Coração para avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca sintomática, incluindo a possibilidade de transplante cardíaco ou outras intervenções cirúrgicas. Inicialmente, foram avaliados na Unidade Clínica de Ambulatório Geral, por meio de observação geral do paciente, com anamnese, exame clínico, eletrocardiograma e radiografia de tórax. Feito o diagnóstico de insuficiência cardíaca, os pacientes foram matriculados e submetidos à reavaliação na Unidade de Insuficiência Cardíaca. A reavaliação clínica incluiu a revisão do quadro clínico, dos exames complementares, do diagnóstico etiológico da insuficiência cardíaca e a avaliação laboratorial pertinente, que incluiu a realização de ecodopplercardiograma

transtorácico, ventriculografia radioisotópica, eletrocardiograma dinâmico (holter de 24 horas), teste ergoespirométrico, testes sorológicos para diagnóstico da Doença de Chagas, dosagem de sódio e potássio séricos, dosagem de catecolaminas séricas, testes sorológicos para hepatite, sífilis, mononucleose infecciosa, toxoplasmose e anticorpos para detecção do vírus HIV.

Tratamento

O tratamento clínico incluiu a orientação do paciente sobre a dieta, a atividade física e administração medicamentosa ajustada às suas necessidades e tolerância aos inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e digitálicos. Os betabloqueadores foram introduzidos progressivamente no tratamento padrão da insuficiência cardíaca a partir do ano de 1997.

A resposta ao tratamento foi avaliada de acordo com os sintomas dos pacientes. Em permanecendo sintomas limitantes, e na ocorrência de re-hospitalizações, aqueles pacientes que não respondiam adequadamente à terapêutica medicamentosa instituída, apesar de sua otimização, na ausência de contra-indicações eram então considerados elegíveis para o tratamento cirúrgico e submetidos ao cateterismo cardíaco direito para avaliação das pressões na artéria pulmonar.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade inferior a 75 anos, com diagnóstico de insuficiência cardíaca sintomática, por disfunção ventricular

sistólica e potencialmente indicados para o tratamento cirúrgico da insuficiência cardíaca.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com insuficiência cardíaca por cardiopatia, passíveis de tratamento clínico ou cirúrgico específico, pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, doença pulmonar obstrutiva crônica, infarto agudo do miocárdio recente e angina instável de peito. Também foram excluídos pacientes com insuficiência renal com clearance de creatinina inferior a 30ml/kg/min, insuficiência hepática, doença arterial periférica, doença cerebrovascular, diabetes mellitus tipo I, infecção recente, neoplasias ou doença péptica ulcerosa ativa.

Evolução

Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente, e foram considerados desfechos morte, transplante cardíaco e outras intervenções cirúrgicas. Os pacientes que não retornavam ao ambulatório foram contatados por telefone. No caso de não se obter informação do paciente, foi realizada pesquisa aos dados de mortalidade da Cidade de São Paulo (*ProAim-Programa de Aprimoramento de Informações de Mortalidade do Município da Cidade de São Paulo*) para identificar óbitos. Durante o período de dez anos de seguimento, 80 (6,5%) pacientes não retornaram após a primeira consulta ambulatorial.

Análise estatística

Foi realizada nas seguintes etapas: a) análise exploratória, para identificar variáveis clínicas potencialmente associadas com a mortalidade; b) estimação da probabilidade de sobrevida por meio do método de Kaplan Meier. O transplante cardíaco e as outras intervenções cirúrgicas realizadas foram considerados observações censuradas; c) modelo de riscos proporcionais de Cox univariado; d) modelo de riscos proporcionais de Cox multivariado; e) avaliação do risco individual de óbito. Estas etapas serão descritas a seguir.

A probabilidade de sobrevida foi estimada para cada uma das variáveis: demográfica, clínica e laboratorial, para selecionar as variáveis associadas com o óbito, empregando-se o método de Kaplan Meier. As curvas de sobrevida foram comparadas pelos testes de *Log-rank* e Breslow. Com a finalidade de se evitar categorizações preestabelecidas, as variáveis contínuas foram divididas em três grupos, de acordo com os seus respectivos tercís de distribuição.

A etapa seguinte foi a realização de modelos de riscos proporcionais de Cox para cada variável considerada estatisticamente significativa e também considerando sua importância para as decisões médicas, analisadas na etapa anterior. Para ajustar diferenças clínicas entre os grupos, os modelos foram controlados por sexo, idade e etiologia. As amostras consideradas não foram as mesmas para todos os modelos em razão de perdas de alguns valores. Os resultados estão apresentados como número de casos, eventos e censuras, valor de "p", riscos relativos e respectivos intervalos de confiança de 95%. Para estimar variações passíveis de interpretação clínica, algumas variáveis foram

transformadas pela divisão do valor original (por exemplo: intervalos de 5 mm para o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo).

Para estimar o prognóstico, desenvolvemos duas abordagens baseadas no modelo multivariado de Cox: a) modelo não invasivo passível de ser aplicado em todos os pacientes; b) modelo invasivo, que adiciona as variáveis obtidas no cateterismo cardíaco direito e passível de aplicação nos pacientes que receberam a indicação do exame [Aaronson *et al*, 1997].

Os critérios para selecionar as variáveis para serem incluídas no modelo não invasivo foram baseados em uma combinação de fatores: no número de observações disponíveis, na relevância clínica, na discriminação sugerida nas curvas de sobrevida e nos resultados do modelo de Cox univariado. As variáveis que permaneceram no modelo final foram aquelas identificadas como estatisticamente significantes pelo modelo.

As etiologias foram comparadas com a cardiomiopatia hipertensiva, em razão do melhor prognóstico. Todos os termos de interações em relação às variáveis restantes foram estatisticamente testadas. A análise de resíduos foi realizada para testar a proporcionalidade assumida, pré-requisitos dos modelos considerados, bem como para identificar valores discrepantes e a influência das observações. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Para estimar a probabilidade individual de sobrevida, considerando estes dois modelos de análise, foi calculado em cada tempo t , o estimador de Breslow ($\hat{A}_0$) para funções cumulativas de proporção e o estimador b do modelo proporcional final.

Portanto, dado um paciente com variáveis clínicas, a probabilidade de sobrevida pode ser estimada pela expressão:

$$S(t | X) = \exp \{ - \hat{A}_0(t) e^{xb} \}.$$

Comissão de ética

O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética de Pesquisas Humanas do Hospital das Clínicas.

RESULTADOS

Características clínicas dos pacientes

A insuficiência cardíaca foi considerada idiopática em 454 (37,2%) pacientes. Nos demais, as etiologias da insuficiência cardíaca foram a Doença de Chagas em 242 (19,8%) pacientes, a etiologia isquêmica em 212 (17,4%), a hipertensiva em 170 (13,9%), a valvar em 59 (4,8%), a alcoólica em 46 (3,7%), a periparto em 25 (2%), as miocardites em 9 (0,7%), dissecação de aorta operada em 1 (0,08%), endomiocardiofibrose em 1 (0,08%) e toxicidade induzida por droga (adriamicina) em 1 (0,08%) paciente.

As características clínicas relativas às etiologias da insuficiência cardíaca estão apresentadas na tabela I e as características clínicas relativas à evolução, na tabela II.

Dois terços dos pacientes em todas as etiologias da insuficiência cardíaca analisadas eram do sexo masculino. A média de idade mais elevada foi de $51,7 \pm 8,3$ anos (média $\pm$ desvio padrão) nos portadores de insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica. A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, avaliada pela ventriculografia radioisotópica foi de $22,1 \% \pm 7,9 \%$ (média $\pm$ desvio padrão). O cateterismo cardíaco direito foi realizado em 357 pacientes (29,3%). Durante o acompanhamento ambulatorial médio de $25,6 \pm 26$ meses (Fig. 1), 425 (34,8%) pacientes morreram, 74 (6,1%) foram submetidos ao transplante cardíaco, 12 (1%) pacientes submeteram-se à cirurgia de revascularização da artéria coronária ou aneurismectomia do ventrículo esquerdo, 9 (0,7%) foram submetidos à

cardiomioplastia dinâmica e 7 (0,6%) submeteram-se ao tratamento cirúrgico da insuficiência mitral ou aórtica.

Análise de sobrevivência

A probabilidade de sobrevida foi menor nos pacientes do sexo masculino ($p=0,0012$) (Fig.3), e diferiu em relação às etiologias ($p<0,0001$) (Fig. 2).

As variáveis laboratoriais com diferença significativa em relação à probabilidade de sobrevivência foram: a) variáveis metabólicas - sódio sérico ($p=0,003$) (Fig. 5), noradrenalina sérica ($p=0,0001$) (Fig.6); b) variáveis obtidas na ventriculografia radioisotópica - fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p<0,0001$) (Fig.7) e fração de ejeção do ventrículo direito ($p=0,0004$) (Fig.8); c) variáveis obtidas do ecodopplercardiograma - diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ($p<0,0001$) (Fig.9), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo ($p<0,0001$) (Fig.10), fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p=0,0018$) (Fig.11), diâmetro do átrio esquerdo ($p<0,0001$) (Fig.12), diâmetro do ventrículo direito ($p=0,0015$) (Fig.13), insuficiência tricúspide ($p=0,0106$) (Fig.15) e identificação de trombos no ventrículo esquerdo ($p=0,0022$) (Fig.14); d) variáveis obtidas no holter de 24 horas – frequência cardíaca mínima ($p=0,0525$) (Fig.16); número de extrassístoles ventriculares ($p=0,0038$) (Fig.17), taquicardia ventricular não sustentada ($p=0,0172$) (Fig.18) e potencial tardio ($p=0,0505$) (Fig.19); e) variáveis obtidas no cateterismo cardíaco direito - média da pressão no átrio direito ($p=0,0411$) (Fig.20), pressão sistólica no ventrículo direito ($p=0,0037$) (Fig.21), pressão diastólica final do ventrículo direito ($p=0,0099$) (Fig.22), pressão

sistólica na artéria pulmonar ($p=0,0106$) (Fig.23), pressão diastólica na artéria pulmonar ($p=0,0048$) (Fig.24), pressão média na artéria pulmonar ($p=0,0093$) (Fig.25), pressão capilar pulmonar ($p=0,0212$) (Fig.26), pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ($p=0,055$) (Fig.27), resistência vascular pulmonar ($p=0,0442$) (Fig.28), débito cardíaco ($p=0,0230$) (Fig.29) e índice cardíaco ($p=0,0003$) (Fig.30).

A probabilidade de sobrevida não diferiu significativamente em relação à capacidade máxima de consumo de O_2 , idade (Fig. 4), peso corpóreo, hemoglobina e hematócrito séricos.

Prosseguindo a análise, foi empregado modelo de riscos proporcionais de Cox univariado ajustado para sexo, idade e etiologia, com as variáveis de maior importância clínica e estatística, identificadas nas curvas de sobrevida para estimar os riscos relativos no que concerne ao prognóstico. Muitas variáveis permaneceram ainda significativamente associadas com a probabilidade de sobrevida, inclusive a frequência cardíaca mínima no holter (tabela III). Entretanto as outras variáveis obtidas no holter de 24 horas e a fração de ejeção obtida pelo ecocardiograma, não apresentaram diferença estatisticamente significativa. As variáveis que permaneceram com diferença estatisticamente significativa, em relação à probabilidade de sobrevida na análise univariada, foram então incluídas na análise multivariada nos modelos não invasivo, e em seguida invasivo.

Modelo não invasivo

As variáveis identificadas como de maior relevância estatística foram o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, avaliado pelo ecocardiograma, e a

fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pela ventriculografia radioisotópica.

O risco de óbito foi 2,72 maior em pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca devido à Doença de Chagas ($p < 0,0001$). O risco relativo foi 13% maior a cada aumento de 5 mm no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ($p = 0,0012$) e foi 4% menor a cada aumento unitário na fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p < 0,0001$). As demais variáveis deste modelo não foram significativamente relacionadas com o prognóstico (tabela IV).

Modelo invasivo

O índice cardíaco avaliado pelo cateterismo cardíaco foi a variável mais importante para estimar o prognóstico, com risco relativo 60% maior a cada diminuição unitária do valor ($p = 0,0029$). Portanto a variável índice cardíaco substituiu o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo do modelo não invasivo previamente analisado.

A etiologia chagásica da insuficiência cardíaca permanece como importante preditor de mortalidade com risco de óbito nove vezes maior ($p = 0,0024$). O risco de óbito foi três vezes maior nos pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática ($p = 0,0512$). Adicionalmente, o risco relativo aumenta 3% a cada ano de aumento de idade ($p = 0,0365$) (tabela IV).

DISCUSSÃO

Tivemos a oportunidade de ser chamados a contribuir para a seleção de pacientes potencialmente candidatos para transplante cardíaco há mais de uma década, atendendo à demanda ambulatorial na época. Deparamo-nos, na ocasião, com escassez de casuísticas brasileiras publicadas, que houvessem estudado grande número de pacientes no decorrer de tempo longo.

Faziam-se necessárias observações sistemática e científica para acrescer à experiência clínica [Freitas *et al*, 1994], e que auxiliassem nas decisões terapêuticas. Por exemplo, de um lado deparávamo-nos com pacientes com dados sugestivos de prognóstico reservado e com excelente resposta ao tratamento, e de outro lado com experiências antípodas.

Essa observação foi respaldada em publicações da literatura [Stevenson *et al*, 1987], algumas delas depois de termos iniciado a nossa experiência [Haywood *et al*, 1996; Kao *et al*, 1994]. Fez-se então necessário constituir uma casuística que aglutinasse a experiência assistencial e permitisse avaliar cientificamente variáveis clínicas, obtidas no ambulatório, em relação ao prognóstico, de modo a permitir diferenciar pacientes no que diz respeito à mortalidade. Acumulamos experiência clínica e, depois de uma década, havíamos reunido 1.220 pacientes, com acompanhamento a longo prazo, e com baixo número de perdas de seguimento.

Ressaltamos que a experiência foi desenvolvida a partir de um ambulatório médico cardiológico assistencial de rotina, sem de início ter uma unidade organizada administrativamente para ser um protocolo de estudo. Essas

características talvez sejam interessantes para permitir que os pacientes deste estudo sejam considerados representativos de portadores de insuficiência cardíaca sintomática grave, pois não selecionávamos os pacientes que nos procuravam, por qualquer critério, diferentemente de protocolos de pesquisa com critérios de inclusão rígidos, de protocolo de uso de drogas e de outros protocolos cirúrgicos. A seqüência de avaliação também tomou em consideração a necessidade dos pacientes e não foi rigidamente padronizada.

Características clínicas dos pacientes

Estudamos uma grande coorte de pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca sintomática em um única instituição durante uma década. Esta série de pacientes foi maior quando comparada com outras, que avaliaram entre 201 e 644 pacientes em uma única instituição [Likoff *et al*, 1987; Stevenson *et al*, 1992; Saxon *et al*, 1993; Myers *et al*, 1998]. Os pacientes foram selecionados em uma grande rotina de prática ambulatorial que reunia portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias, incluindo a Doença de Chagas.

Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (78%) em cada etiologia estudada nesta casuística, como o observado também em outras publicações na literatura, nas quais a porcentagem de pacientes do sexo masculino variou de 75% a 80% [Likoff *et al*, 1987; Stevenson *et al*, 1992; Saxon *et al*, 1993; Myers *et al*, 1998].

Os pacientes acompanhados neste estudo são mais jovens do que aqueles de estudos populacionais, cuja idade variou de 64 a 70 anos em média [Framingham studies; Alla *et al*, 2000], e com idade mais próxima dos pacientes de

estudos realizados em hospitais, nos quais a idade dos pacientes variou de 48,5 $\pm$ 11,2 a 62 $\pm$ 10 anos [Likoff *et al*, 1987; Saxon *et al*, 1993; Myers *et al*, 1998].

Nesta casuística a etiologia da insuficiência cardíaca não foi identificada e a cardiomiopatia foi considerada idiopática na maioria dos pacientes, seguida pela etiologia chagásica, que foi a segunda etiologia mais freqüente . Em outros estudos de comunidades, estudos populacionais e de coortes hospitalares realizados em outros países, as etiologias predominantes da insuficiência cardíaca foram a etiologia isquêmica, que variou de 34% a 60% [Likoff *et al*, 1987; Teerlink *et al*, 1991; Myers *et al*, 1998], a idiopática variou de 18,2% a 59% [Teerlink *et al*, 1991; Myers *et al*, 1998] e a hipertensiva que variou de 3,8% a 23,6% [Teerlink *et al*, 1991; Framingham study, 1993].

Independentemente das etiologias estudadas nesta casuística, os pacientes apresentaram acentuada dilatação do ventrículo esquerdo no ecocardiograma e diminuição acentuada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (22,1% $\pm$ 7,9%; média $\pm$ desvio padrão) pela ventriculografia radioisotópica. Em outros estudos de coortes hospitalares observamos maiores valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 19,6% e 35%, avaliados pelo ecocardiograma [Lee *et al*, 1986; Giannuzzi *et al*, 1996; Myers *et al*, 1998]. As arritmias ventriculares (isoladas e episódios de taquicardia ventricular não sustentada) e a diminuição da função ventricular direita foram mais freqüentes nos pacientes portadores de Doença de Chagas, comparadas com as outras etiologias de insuficiência cardíaca. Esta mesma evidência pode ser observada em outras casuísticas, com menor número de pacientes com diagnóstico de Doença de Chagas [Mady *et al*, 1994; Bestetti *et al*, 1994].

Para fundamentar de início a nossa observação de pacientes com insuficiência cardíaca com acentuada diminuição da função ventricular esquerda, independente de etiologia, idade ou sexo, houve necessidade de se estimar a probabilidade de sobrevida dos pacientes sob nosso cuidado.

Análise de sobrevivência

A idade não foi significativamente associada com mortalidade nesta série. Este achado pode ser atribuído à faixa estreita de distribuição etária, e não em décadas como em outros estudos [Framingham study, 1993; Alla *et al*, 2000].

Nesta casuística a mortalidade foi maior em pacientes do sexo masculino do que naqueles do sexo feminino, independente da etiologia estudada ($p=0,0023$). Estudos epidemiológicos e hospitalares também demonstraram que o sexo masculino foi associado com o pior prognóstico, com até 36% de maior risco de óbito [Schocken *et al*, 1992; Ho *et al*, 1993; Barreto *et al*, 1993]; contudo este achado não foi reproduzido em outros estudos [SOLVD, 1991]. O melhor prognóstico em pacientes do sexo feminino pode estar relacionado com as etiologias mais benignas observadas nestas pacientes ou condições clínicas reversíveis, como doença cardíaca hipertensiva e menor grau de disfunção ventricular esquerda [Adams *et al*, 1996]. Outro trabalho havia sugerido que a variável etiologia foi mais importante do que a variável sexo feminino no prognóstico de mulheres com insuficiência cardíaca [Bourassa *et al*, 1993].

A etiologia na nossa casuística foi a variável mais fortemente associada com a menor sobrevida e sobrepôs a influência de outras variáveis sobre o prognóstico. Estudos brasileiros prévios com casuística entre 56 e 104 pacientes,

e média de seguimento de 24 meses [Bestetti *et al*, 1994; Mady *et al*, 1994; Bocchi *et al*, 1994] sugeriram que os pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica apresentavam pior prognóstico em relação a outras etiologias, com variação de 25% a 38% de sobrevida em 12 meses. Em nossa casuística a probabilidade de sobrevida em 12 meses dos pacientes portadores de cardiopatia da Doença de Chagas foi em torno de 60%. Pode haver uma certa tendenciosidade na seleção dos pacientes; é possível que seja resultado de serem pacientes ambulatoriais ou que seja também resultado de melhor terapêutica médica e farmacológica. Contudo em outras grandes casuísticas, a etiologia da insuficiência cardíaca não foi considerada como uma importante variável para estimar a sobrevida [Myers *et al*, 1998], como foi observado em nossa série. Existem outros trabalhos publicados na literatura que demonstraram que a etiologia isquêmica da insuficiência cardíaca foi associada com maior mortalidade em relação às etiologias não isquêmicas [Likoff *et al*, 1987; Alla *et al*, 2000].

Na nossa observação, o fato de etiologia da Doença de Chagas estar relacionada com a maior mortalidade pode ser atribuído ao achado comum da presença de arritmias ventriculares (isoladas e taquicardia ventricular não sustentada), ou devido à presença nesta etiologia de importante disfunção ventricular direita [Doval *et al*, 1994; Bestetti *et al*, 1994]. Contudo, nesta casuística não pudemos observar associação estatisticamente significativa da presença de arritmias ventriculares com o prognóstico, após o ajuste do modelo univariado por sexo, idade e etiologia. É possível que estas variáveis sejam marcadores de disfunção ventricular grave, perdendo valor para as variáveis que avaliam o grau de disfunção ventricular.

A frequência cardíaca mínima, avaliada pelo holter de 24 horas, foi uma variável independente e apresentou relação inversa com a probabilidade de sobrevida na análise univariada, como em outras séries [Ponikowski *et al*, 1997]. Isto pode estar relacionado com os achados de correlação inversa da frequência cardíaca e a fração de ejeção e também de ser fator determinante independente das funções ventriculares sistólica e diastólica em portadores de insuficiência cardíaca [Clements *et al*, 1999].

O valor prognóstico do sódio e da noradrenalina sérica foi relacionado em vários trabalhos publicados na literatura médica [Lee *et al*, 1986; Parameshwar *et al*, 1992; Saxon *et al*, 1993; Anker, 1998], e também foi observado na análise univariada em nosso estudo. Contudo na análise multivariada, estas variáveis perderam o valor na análise da probabilidade de sobrevida, devido à importância estatística das outras variáveis que analisam a função ventricular.

Os dados ecocardiográficos que evidenciaram maior dilatação das câmaras cardíacas foram associados à maior mortalidade, com exceção da avaliação da função ventricular esquerda pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Esta evidência pode ser devida à distribuição dos valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, bem como à gravidade da disfunção ventricular esquerda nos pacientes desta série. Evidência similar foi observada também em outras casuísticas publicadas por outros autores [Wilson *et al*, 1983; Saxon *et al*, 1993; Rashid *et al*, 1999].

Contudo a identificação de redução da fração de ejeção ventricular esquerda e direita avaliada pela ventriculografia radioisotópica foi significativamente associada com a menor probabilidade de sobrevida, sendo este

achado também observado por outros autores [Likoff *et al*, 1987; Parameshwar *et al*, 1992].

As variáveis hemodinâmicas obtidas do cateterismo cardíaco direito foram associadas com a probabilidade de sobrevida em nossa série de pacientes, como observado em outras séries [Marti *et al*, 1997; Aaronson *et al*, 1997]. Contudo há outros relatos de autores que não consideraram o cateterismo cardíaco direito como importante preditor de probabilidade de sobrevida [Connors *et al*, 1996; Myers *et al*, 1998].

O consumo máximo do O₂ não foi identificado como uma variável associada com o prognóstico. O julgamento para esta observação pode ser atribuída ao fato de considerarmos somente pacientes com insuficiência cardíaca grave e grande limitação da capacidade física. Muitos outros estudos consideram útil a variável consumo máximo do O₂ para avaliar a gravidade da insuficiência cardíaca, bem como o seu prognóstico [Mancini *et al*, 1991; Aaronson *et al*, 1995; Myers *et al*, 1998; Metra *et al*, 1999] e também nos pacientes com Doença de Chagas [Mady *et al*, 1994].

Depois das observações sobre a importância da etiologia, e tendo em mente que a decisão no que tange ao tratamento de pacientes é tomada com base no conjunto de variáveis, progredimos na avaliação e realizamos análise multivariada para identificar, entre as variáveis, aquelas adicionais à etiologia da Doença de Chagas que pudessem estimar o prognóstico e dar sustentação às decisões clínicas que atendessem à nossa necessidade prática em uma seqüência similar a um estudo prévio [Aaronson *et al*, 1997]. Assim, reunimos estas variáveis em aproximação do julgamento clínico em dois modelos de

avaliação: não invasivo e invasivo; e que nos permitiram desenvolver também modelo clínico para avaliar a probabilidade de sobrevida de cada paciente.

No modelo **não invasivo**, foram acrescentados ao sexo, idade e etiologia, o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo no ecocardiograma e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo na ventriculografia radioisotópica, como as variáveis selecionadas. Estas poderão ser adjuvantes nas decisões clínicas.

Em estudos realizados anteriormente sobre o prognóstico de insuficiência cardíaca, os dados obtidos no ecocardiograma, como fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro ventricular direito, foram importantes na associação com o prognóstico e considerados marcadores de risco de morte em pacientes com insuficiência cardíaca grave [Mudge *et al*, 1993; Cohn *et al*, 1993; Madsen *et al*, 1994; Aaronson *et al*, 1997; Rashid *et al*, 1999]. Os diâmetros cardíacos avaliados pelo ecocardiograma e análise funcional do coração foram úteis para avaliação do risco de morte em estudos prospectivos em pacientes com Doença de Chagas [Mađy *et al*, 1994; Rodriguez-Salas *et al*, 1998].

No nosso estudo os diâmetros cardíacos, principalmente o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo no ecocardiograma, foram importantes para avaliação do risco cardíaco, pois tratamos de uma população de pacientes com grave disfunção ventricular em que pequenas variações de diâmetro podem ser fatais. Em relação às análises funcionais do coração, podemos ressaltar a gravidade da população estudada, bem como a metodologia utilizada para esta

análise, devido ao fato de alguns pacientes terem sido submetidos ao teste de esforço, ora com esteira ora com bicicleta.

Contudo em algumas casuísticas recentes [Myers *et al*, 1998] não foi demonstrada a importância da diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo como marcador de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, como por nós relatada.

No **modelo invasivo**, o índice cardíaco foi a variável hemodinâmica mais importante para avaliação do risco de pacientes com grave insuficiência cardíaca, e foi incluído neste modelo de análise em conjunto com as variáveis do modelo não invasivo para prognosticar a probabilidade de sobrevida. A inclusão do índice cardíaco diminuiu a importância das variáveis previamente incluídas no modelo não invasivo. De fato, outros estudos também puderam demonstrar que as características hemodinâmicas dos pacientes com acentuado grau de insuficiência cardíaca, foram os melhores marcadores de risco de morte [Mudge *et al*, 1993; Cohn *et al*, 1993].

Apoiados nessa experiência clínica e estatística pudemos realizar a análise individual dos pacientes, com base nesses modelos, para melhor auxiliar no prognóstico e otimização da clínica e do tempo cirúrgico.

Limitações do estudo

Nossa análise foi limitada aos dados colecionados no decorrer da avaliação dos pacientes, durante o período de estudo, em uma grande coorte de pacientes ambulatoriais e referidos encaminhamentos para avaliação de transplante cardíaco.

O estudo foi conduzido em uma unidade de atendimento ambulatorial de hospital dedicado à Cardiologia, diferente dos outros estudos de protocolo. A terapêutica médica foi ajustada para a necessidade e tolerância dos pacientes, dependendo do julgamento e responsabilidade dos médicos no ambulatório. Portanto a terapêutica não foi uniforme para todos os pacientes, o que pode gerar diferenças no resultado final. Em relação à adesão a terapêutica médica, esta não pode ser controlada, mas conduzida em bases clínicas. Poucos pacientes estavam utilizando betabloqueadores, cujo uso foi iniciado em nosso meio em meados de 1997.

Outro fator de importância foi que em nossa casuística cuidamos de pacientes referidos para tratamento ambulatorial e encaminhados como potenciais candidatos ao transplante cardíaco, portanto em uma fase da doença muito sintomática. Este padrão pode estar associado com: terapia medicamentosa inapropriada, descompensação clínica aguda ou história natural da doença.

As avaliações laboratoriais, funcionais e o cateterismo cardíaco direito podem ter sido realizados em diferentes estágios da história natural da insuficiência cardíaca.

Ocorreram perdas de valores de algumas variáveis na nossa série. Algumas destas perdas ocorreram em consequência de óbitos, mudanças de domicílio ou hospital, e algumas devidas a problemas locais e sócio-econômicos. Contudo estas perdas foram testadas e randômicas em relação às etiologias.

Implicações clínicas

O presente estudo pode contribuir para avaliar o prognóstico dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca sintomática grave, encaminhados para tratamento especializado, que inclui o transplante cardíaco, utilizando exames laboratoriais exequíveis na prática da rotina ambulatorial. Diante das dificuldades encontradas para se conseguir suficiente número de doadores, pode ser utilizado também para adequar a indicação frente a avaliação da probabilidade de sobrevida.

CONCLUSÕES

O prognóstico de portadores de insuficiência cardíaca sintomática grave, encaminhados para avaliação de tratamento cirúrgico:

variou de acordo com a etiologia, que foi de fundamental importância no prognóstico. A etiologia Doença de Chagas foi associada com a menor sobrevida;

na avaliação não invasiva, o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no ecocardiograma e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo na ventriculografia radioisotópica foram as variáveis mais importantes para estimar a probabilidade de sobrevida;

na avaliação invasiva, o índice cardíaco foi, entre os dados do cateterismo cardíaco direito, a variável mais importante para a estimar a probabilidade de sobrevida.

TABELA I – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS ETIOLOGIAS

Variáveis	n	Idiopática	n	Doença de Chagas	n	Isquêmica	n	Hipertensiva	n	Outras
Pacientes	454		242		212		170		142	
Idade (média±desvio padrão)		44±11,2		43±10,8		51,7±8,2		48,7±8,6		41±11,7
Sexo masculino		78		79		89		71		70
Feminino		22		21		11		29		30
Óbitos (%)		160 (35,2)		110 (45,5)		68 (32,1)		45 (26,5)		42 (29,6)
Transplante (%)		35 (7,7)		12 (5)		17 (8)		3 (1,8)		7 (4,9)
Sódio sérico, mEq	256	138,3±4,2	134	138,2±4,2	117	138,1±4,2	108	139,4±3,5	88	138,4±4
Noradrenalina, pg/dl	152	590,6±298,8	65	618,4±355,9	73	621,5±267,7	66	622,4±305,9	49	635,4±411,8
Ventriulografia radioisotópica										
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	346	21,9±7,7	178	21,8±7,7	167	22,5±7,7	124	22,1±8,6	115	22,1±8,4
Fração de ejeção do ventrículo direito, %	235	23,5±8	123	23,6±7,4	99	23,8±8,2	89	24,3±9,7	80	24,5±9,4
Ecocardiograma										
Espessura septo interventricular, mm	360	8,1±0,9	181	8,1±0,8	170	8,1±1	132	8,7±1,4	122	8,4±1,3
Espessura parede posterior, mm	360	8,1±0,9	181	8,1±0,8	170	8,1±1	132	8,6±1,3	122	8,4±1,3
Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, mm	369	75,4±10,5	184	72,8±7,2	171	71,9±7,3	132	74,3±9	123	74,4±10,1
Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, mm	289	64,7±10	142	63,3±7,1	135	61,2±8	105	63,3±9,8	85	63,1±9,2
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	371	35,6±7,4	184	34,3±6,5	170	37,8±7,1	132	37,7±8,8	123	36,5±9
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	359	46,1±7,6	182	46,3±7,5	169	45,6±6,7	132	46,7±8	122	49,5±9,3
Diâmetro do ventrículo direito, mm	332	25,8±5,7	176	28,3±7,2	156	25,7±6,8	122	25,4±6,8	115	25,4±6,1
Insuficiência mitral no doppler (+)%	358	90,8	183	92,9	168	92,9	128	89	119	78
Insuficiência tricúspide no doppler (+)%	348	51	178	69,7	163	49	125	47,2	114	57
Fibrilação atrial (ecg), %	294	18,4	163	22,7	137	13	111	20,7	88	27,3
Holter de 24 horas										
Frequência cardíaca mínima, batimento/min	173	56,5±14,1	104	51,6±12,5	86	55±12,6	67	57,6±15,9	55	58,3±14,7
Extrasístoles ventriculares/hora	266	117,3±379,2	147	284±422,9	125	79,3±216,5	84	108,8±239,6	89	79,3±223,3
Taquicardia ventricular não sustentada	209	35,6±223,9	123	139,3±484,8	97	35,3±282,5	65	37,8±187,7	78	10,5±35,6
Consumo máximo de O ₂	109	16,9±5,7	44	15,4±5	51	13,2±4,5	45	13,9±5,4	28	15,4±3,9
Cateterismo cardíaco direito										
Media pressão no átrio direito, mm Hg	142	10,3±5,3	50	13,9±6,8	75	11,1±5,5	44	11,8±7,5	43	11,2±6,4
Pressão sistólica na artéria pulmonar, mm Hg	143	48,9±17,5	51	48,7±13,1	75	55,2±16,4	45	50,2±17,5	43	51,6±18,2
Pressão diastólica na artéria pulmonar, mm Hg	143	28,1±11,8	51	27,3±10	75	29,5±10,4	45	28,3±13,1	42	28,5±10,5
Pressão média na artéria pulmonar, mm Hg	143	35,6±13,2	51	34,6±10,8	75	38,7±11,8	45	35,9±13,8	42	36,5±13,6
Pressão capilar pulmonar, mm Hg	143	24,6±10,2	46	24,5±8,2	75	25,3±8,2	45	22,9±9,5	43	24,3±9,9
Débito cardíaco, l/min	116	3,9±1,2	40	3,3±1,1	62	3,7±1	32	3,9±1,4	32	3,6±0,7
Índice cardíaco, l/min/m ²	90	2,2±0,6	31	2,0±0,5	44	2,1±0,5	24	2,4±0,9	26	2,1±0,3
Resistência vascular pulmonar (dyn/seg/cm ⁵)	107	325,9±247,9	39	338±273,4	60	375,3±303	34	350,5±281,3	29	369,2±205,3

TABELA II – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ACORDO COM O DESFECHO

Variáveis	n	Sobreviventes	n	Não sobreviventes	n	Submetidos a transplante
Pacientes	721	425	74			
Idade (média ± desvio padrão)		45,4±11,1		45,8±10,6		43,9±11,9
Sexo : masculino / feminino		543 / 178		349 / 76		60 / 14
Etiologia da insuficiência cardíaca						
Idiopática		259		160		35
Doença de Chagas		120		110		12
Isquêmica		127		68		17
Hipertensiva		122		45		3
Outras		93		42		7
Sódio sérico, mEq/l	434	138,8±3,7	220	137,8±4,6	49	138,5±3,9
Noradrenalina, pg/dl	286	578,3±322,7	96	670,2±290,1	23	774,6±313,1
Ventriculografia radioisotópica						
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	538	23,4±8,4	322	20,6±7	70	18,8±5,8
Fração de ejeção do ventrículo direito, %	348	24,9±8,8	228	22,7±7,6	50	21,7±7,3
Ecocardiograma						
Espessura septo interventricular, mm	557	8,3±1,1	339	8,2±1	69	8,1±1,1
Espessura parede posterior, mm	557	8,3±1	339	8,2±1	69	8,1±1,1
Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, mm	562	73,1±9,1	344	74,9±9,4	73	76,8±9,3
Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, mm	473	62,5±9,2	224	64,5±8,6	59	66,6±9,1
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	562	36,7±8	345	35,7±7,4	73	33,8±6,4
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	555	46,1±8	340	47,7±4	69	46,6±7,7
Diâmetro do ventrículo direito, mm	518	25,8±6,5	321	26,6±6,4	62	27,1±7
Insuficiência mitral no doppler (+)%	551	90,6	336	89	69	87
Insuficiência tricúspide no doppler (+)%	535	53,5	325	55,7	68	57,4
Fibrilação atrial, %	453	20,5	283	19,8	57	12,3
Holter de 24 horas						
Frequência cardíaca mínima, batimento/min	277	54,4±13,7	173	56,8±14,3	35	58,8±13,6
Extrasístoles ventriculares/hora	374	125,1±264,2	284	154,2±415,7	53	160,2±395,2
Taquicardia ventricular não sustentada	280	40±203,2	246	57±320,3	46	131,3±543,3
Consumo de O ₂ máximo	198	15,7±5,7	64	14,7±4,4	15	13,7±3,3
Cateterismo cardíaco direito						
Media pressão no átrio direito, mm Hg	184	10,8±6,1	123	12±6,5	47	11,2±4,7
Pressão sistólica na artéria pulmonar, mm Hg	188	48,4±17,5	121	53,9±16,7	48	52,6±13,8
Pressão diastólica na artéria pulmonar, mm Hg	187	26,6±10,9	121	30,8±12,1	48	29,1±9,3
Pressão média na artéria pulmonar, mm Hg	182	34,2±12,7	120	38,8±12,8	47	37,9±11,3
Pressão capilar pulmonar, mm Hg	187	23±9,8	119	25,9±8,9	46	26,9±8,1
Débito cardíaco, l/min	147	3,9±1,1	88	3,5±1,2	47	3,6±1
Índice cardíaco, l/min/m ²	123	2,2±0,6	56	2±0,7	36	2,1±0,5
Resistência vascular pulmonar (dyn/seg/cm ⁵)	141	312,2±241,7	87	385,6±290,7	41	353,1±270,5

TABELA III – ANÁLISE UNIVARIADA DE SOBREVIVÊNCIA (REGRESSÃO DE COX)

Variáveis	Casos	Eventos	Censura	Valor de p	Risco relativo	I.C. (95%)
Sódio sérico (5 meq.)	679	211	468	<0,0001	0,670	[0,572;0,785]
Noradrenalina (50 pg/dl)	396	93	303	0,0008	1,044	[1,018;1,070]
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo %	895	304	591	<0,0001	0,952	[0,936;0,968]
Fração de ejeção do ventrículo direito %	604	215	389	0,0002	0,968	[0,952;0,985]
Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (intervalo 5 mm)	936	322	614	<0,0001	1,161	[1,087;1,240]
Diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo (intervalo 5 mm)	727	217	510	0,0003	1,163	[1,071;1,262]
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma %	936	323	613	0,1244	0,987	[0,972;1,004]
Diâmetro do átrio esquerdo (intervalo 5 mm)	924	320	604	0,0010	1,120	[1,047;1,198]
Diâmetro do ventrículo direito (intervalo 5 mm)	860	303	557	0,0003	1,181	[1,080;1,291]
Insuficiência tricúspide no doppler (+)	889	306	583	0,0504	1,259	[0,999;1,585]
Frequência cardíaca mínima (5 batimentos/min)	476	163	313	0,0008	1,097	[1,039;1,158]
Extrassístoles ventriculares / total (5 batimentos/min)	705	269	436	0,5443	1,000	[0,999;1,001]
Extrassístoles ventriculares / hora (5 batimentos/min)	682	265	417	0,6514	1,000	[0,998;1,002]
Taquicardia ventricular não sustentada (5 batimentos/min)	547	227	320	0,4457	1,001	[0,999;1,003]
Pressão média no átrio direito (mm Hg)	341	110	231	0,0288	1,033	[1,003;1,064]
Pressão sistólica na artéria pulmonar (intervalos 5mm Hg)	344	108	236	0,0015	1,090	[1,033;1,149]
Pressão capilar pulmonar (intervalos 2 mm Hg)	339	106	233	0,0043	1,058	[1,018;1,099]
Débito cardíaco (l/min)	273	78	195	0,0056	0,717	[0,566;0,907]
Índice cardíaco (l/min/m ²)	207	51	156	0,0083	0,491	[0,290;0,833]
Resistência vascular pulmonar (dyn/seg/cm ⁻⁵)	259	77	182	0,0098	1,049	[1,012;1,088]

TABELA IV – ANÁLISE MULTIVARIADA (MODELOS NÃO-INVASIVO E INVASIVO)

	Coefficiente (beta)	Erro padrão	Valor de p	Risco relativo	I.C. (95%)
Modelo não-invasivo					
Sexo masculino/feminino	0,2298	0,1603	0,1518	1,258	[0,919;1,723]
Idade	0,0081	0,0060	0,1776	1,008	[0,996;1,020]
Etiologia					
Idiopática / hipertensiva	0,1842	0,1951	0,3450	1,202	[0,820;1,762]
Chagásica / hipertensiva	1,0025	0,2052	<0,0001	2,725	[1,823;4,074]
Isquêmica / hipertensiva	0,0740	0,2343	0,7521	1,077	[0,680;1,705]
Outras / hipertensiva	-0,0880	0,2501	0,7251	0,916	[0,561;1,495]
Fração de ejeção no ventrículo esquerdo (%)	-0,0400	0,0090	<0,0001	0,961	[0,944;0,978]
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (intervalo 5 mm)	0,1193	0,0370	0,0012	1,127	[1,048;1,211]
Modelo invasivo					
Sexo masculino/feminino	0,4730	0,5068	0,3507	1,6048	[0,594;4,333]
Idade	0,0365	0,0174	0,0365	1,0371	[1,002;1,073]
Etiologia					
Idiopática / hipertensiva	1,2326	0,6322	0,0512	3,4300	[0,993;11,842]
Chagásica / hipertensiva	2,2125	0,7275	0,0024	9,1389	[2,196;38,028]
Isquêmica / hipertensiva	0,6212	0,7114	0,3825	1,8612	[0,461;7,504]
Outras / hipertensiva	0,4088	0,7780	0,6064	1,4931	[0,325;6,859]
Fração de ejeção no ventrículo esquerdo (%)	-0,0391	0,0221	0,0771	0,9617	[0,920;1,004]
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (intervalo 5 mm)	-0,0598	0,1027	0,5603	0,9420	[0,770;1,151]
Índice cardíaco (l/min/m ²)	-0,9145	0,3076	0,0029	0,4007	[0,219;0,732]

Figura 1- Probabilidade de sobrevida em portadores de insuficiência cardíaca sintomática grave

Total	N=	1140	620	380	234	158	92	53	38	19	3
Idiopática		432	245	151	98	58	37	25	15	9	1
Doença de Chagas		221	85	40	24	18	9	5	4	2	0
Isquêmica		198	107	67	32	22	11	4	2	0	0
Hipertensiva		152	90	61	40	29	20	7	5	1	0
Outras		137	93	61	40	31	15	12	12	7	2

Figura 2- Probabilidade de sobrevida em relação à etiologia da insuficiência cardíaca

Figura 3- Probabilidade de sobrevida em relação ao sexo

Figura 4- Probabilidade de sobrevida em relação à idade

Figura 5- Probabilidade de sobrevida em relação à taxa de sódio sérico

Figura 6- Probabilidade de sobrevida em relação à taxa de noradrenalina sérica

Figura 7- Probabilidade de sobrevida em relação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela ventriculografia radioisotópica

Figura 8- Probabilidade de sobrevida em relação à fração de ejeção do ventrículo direito pela ventriculografia radioisotópica

Figura 9- Probabilidade de sobrevida em relação ao diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no ecocardiograma

Figura 10- Probabilidade de sobrevida em relação ao diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no ecocardiograma

Figura 11- Probabilidade de sobrevida em relação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma

Figura 12- Probabilidade de sobrevida em relação ao tamanho do átrio esquerdo

Figura 13- Probabilidade de sobrevida em relação ao diâmetro do ventrículo direito

Figura 14- Probabilidade de sobrevida em relação à presença de trombos no ventrículo esquerdo

Figura 15- Probabilidade de sobrevida em relação à presença de insuficiência tricúspide ao ecodoppler cardiograma

Figura 16- Probabilidade de sobrevida em relação à frequência cardíaca mínima no holter 24horas

Figura 17- Probabilidade de sobrevida em relação ao número de extrassístoles ventriculares

Figura 18- Probabilidade de sobrevida em relação ao número de taquicardias ventriculares não sustentadas

Figura 19- Probabilidade de sobrevida em relação ao potencial tardio

Figura 20- Probabilidade de sobrevida em relação à pressão média no átrio direito

Figura 21- Probabilidade de sobrevida em relação à pressão sistólica no ventrículo direito

Figura 22- Probabilidade de sobrevida em relação à pressão diastólica final do ventrículo direito

Figura 23- Probabilidade de sobrevida em relação à pressão sistólica na artéria pulmonar

Figura 24- Probabilidade de sobrevida em relação à pressão diastólica na artéria pulmonar

Figura 25- Probabilidade de sobrevida em relação à pressão média na artéria pulmonar

Figura 26- Probabilidade de sobrevida em relação à pressão capilar pulmonar

Figura 27- Probabilidade de sobrevida em relação à pressão diastólica final do ventrículo esquerdo

Figura 28- Probabilidade de sobrevida em resistência vascular pulmonar

Figura 29- Probabilidade de sobrevida em relação ao débito cardíaco

Figura 30- Probabilidade de sobrevida em relação ao índice cardíaco

REFERÊNCIAS

Aaronson K, Mancini DM. Is percentage of predicted maximal exercise oxygen consumption a better predictor of survival than peak exercise oxygen consumption for patients with severe heart failure? *J Heart Lung Transplant* 1995;14:981-989.

Aaronson K, Schwartz JCT, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini M. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667.

Adams Jr KF, Dunlap SH, Sueta CA, Clarke SW, Patterson JH, Blauwet MB, *et al.* Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1781-1788.

Alla F, Briançon S, Juilière Y, Mertes PM, Villemont JP, Zannad F. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: The EPICAL study. *Am Heart J* 2000;139:895-904.

Anker SD. Catecholamine levels and treatment in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl F:56-61.

Barreto AC, Arteaga E, Mady C, Ianni BM, Bellotti G, Pileggi F. Male sex - a prognostic factor in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 1993;60:225-227.

Bellotti P, Badano PL, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni AP *et al.* Speciality-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:596-604.

Bestetti RB, Dalbo CMR, Freitas OC, Teno LAC, Castilho OT, Oliveira JSM. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: A multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994;84:261-267.

Bocchi EA. Situação atual das indicações e resultados do tratamento cirúrgico da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Crardiol* 1994;63:523-530

Bourassa MG, Gourne O, Bangdiwala SL, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, *et al.* Natural history and patterns of current practice in heart failure. The studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:14A-19A

Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? (Editorial) *Eur Heart J* 2001;22:623-626

Clements IP, Miller WL, Olson LJ. Resting heart rate and cardiac function in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999;72:27-37

Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, *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:VI5-VI16.

Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harret FE Jr, Wagner D, *et al.* The effectiveness of right-heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996;276:889-897.

Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-498.

Florea VG, Henein MY, Cicoira M, Anker SD, Doehner W, Ponikowski P, *et al.* Echocardiographic determinants of mortality in patients > 67 years of age with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86:158-161.

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;51:831-836.

Freitas HFG, Nastari L, Mansur AJ, Bocchi EA, Moreira LFP, Barreto ACP, *et al.* Dinâmica da avaliação de pacientes para transplante cardíaco ou cardiomioplastia. *Arq Bras Cardiol* 1994;62:233-237.

Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Lorra U, *et al.* Independent and incremental prognostic value of doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:383-390.

Haywood GA, Rickenbacher PR, Trindade PT, Gullestad L, Jiang JP, Schroeder JS, *et al.* Analysis of deaths in patients awaiting heart transplantation: impact on patient selection criteria. *Heart* 1996;75:455-462

Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in the Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88:107-115

Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A -13A

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegnani MP, Feldman AM, Francis GS, *et al.* ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-2113

Kao W, McGee D, Liao Y, Heroux AL, Mullen GM, Johnson MR, *et al.* Does heart transplantation confer additional benefit over medical therapy to patients who have waited > 6 months for heart transplantation?. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1547-1551

Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:257-262.

Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:634-638.

Lotufo PA, Lólio CA. Tendências de evolução da mortalidade por doenças cardiovasculares: o caso do Estado de São Paulo. In: Monteiro CA ; Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. São Paulo, Hucitec-Nupers/USP; 1995:279-288.

Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen LS. Description and survival 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 1994;15:303-310.

Mady C, Cardoso RH, Barreto ACP, Da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:3098-3102.

Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-786.

Martí V, Ballester M, Marrugat J, Augè MJ, Padró JM, Narula J, *et al.* Assessment of the appropriateness of the decision of heart transplantation in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;80:746-750.

McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJV, *et al.* Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in a urban population. *Lancet* 1997; 350:829-833.

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.

MERIT- HF Study Group (no authors listed). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999;353:2001-2007.

Metra M, Faggiano P, D'aloia A, Nodari S, Gualeni A, Raccagni D, *et al.* Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:943-950.

Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, *et al.* Twenty-fourth Bethesda conference: Cardiac transplantation: Task force3: recipient guidelines/priorization. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:21-31.

Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, *et al.* Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 1998;129:286-293.

O'Connor CM, Anderson AS, Meese RB, *et al.* Clinical determinants of outcome in advanced heart failure: Insights from the PRAISE trial (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1997;129:246A.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, *et al.* For the US carvedilol study group The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.

Parameshwar J, Keegan J, Sparrouw J, Sutton GC, Poole-Wilson A. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992;123:421-426.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.

Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemiej R, Piepoli M, Adamopoulos S *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;79:1645-1650.

Rashid H, Exner DV, Mirsky I, Cooper HÁ, Waclawiw MA, Domansky MJ. Comparison of echocardiography and radionuclide angiography as predictors of mortality in patients with left ventricular dysfunction (Studies of Left Ventricular Dysfunction). *Am J Cardiol* 1999;84:299-303.

Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-673.

Richardson P, McKenna W, Bristow M. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842

Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Kottke TE, McCann HÁ, Baley KL, *et al.* The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1143-1150.

Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Catalioti F, Dvalos VV, Gomez-Mancebo JR, *et al.* Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography* 1998;15:271-278.

Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, *et al.* Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62-65.

Schocken, DD, Arrieta, MI, Leaverton, PE, Ross, EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*; 1992;20:301-306.

Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, *et al.* Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-2289.

Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, *et al.* Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1417-1423

Stevenson LW, Fowler MB, Schreder JS, Stevenson WG, Dracup KA, Fond V. Poor survival of patients with idiopathic cardiomyopathy considered too well for transplantation. *Am J Med* 1987;83:871-876

Stevenson WG, Middlekauff HR, Stevenson LW, Saxon LA, Woo MA, Moser D. Significance of aborted cardiac arrest and sustained ventricular tachycardia in patients referred for treatment of advanced heart failure. *Am Heart J* 1992;124:123-130.

Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. *Eur Heart J* 1999;20:136-139.

Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ, *et al*. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A Population-based Study. *Ann Intern Med* 1992;117:117-123.

Teerlink WB, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991;121:1852-1853.

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.

The 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;316:1429-1435. No authors listed

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. No authors listed.

Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fellers JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-152.

Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS, Ferraro W, Horowitz LN, Reichek N, *et al.* Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:403-410.

Yusuf S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.

Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular disease. Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*; 2001; 104:2746-2753.

Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemont JP, Alla F, *et al.* Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: The EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-742.